

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/82909 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/04783**(22) Internationales Anmeldedatum:
27. April 2001 (27.04.2001)(25) Einreichungssprache: **Deutsch**(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**(30) Angaben zur Priorität:
100 20 852.5 28. April 2000 (28.04.2000) DE
101 02 629.3 20. Januar 2001 (20.01.2001) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **ASTA MEDICA AG** [DE/DE]; An der Pikardie 10,
01277 Dresden (DE).

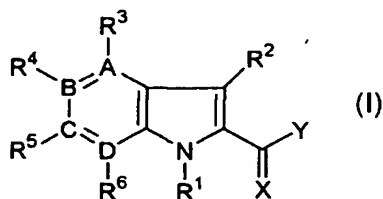
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BECKERS, Thomas**
[DE/DE]; Passavantstrasse 26, 60596 Frankfurt am
Main (DE). **BAASNER, Silke** [DE/DE]; Dittersdor-
fer Strasse 42, 61137 Schöneck (DE). **KLENNER,**
Thomas [DE/DE]; Im Kannengiesser 4, 55218 Ingelheim
(DE). **MAHBOOBI, Siavosh** [DE/DE]; Klenzestrasse
18, 93051 Regensburg (DE). **PONGRATZ, Herwig**
[DE/DE]; Weingartenstrasse 30, 93053 Regensburg (DE).
FRIESER, Markus [DE/DE]; Teublitzstrasse 17,
93142 Maxhütte-Rappenbühl (DE). **HUFISKY, Harald**[DE/DE]; Robert-Koch-Strasse 39, 85080 Gaimersheim
(DE). **HOCKEMEYER, Jörg** [DE/DE]; Wedekindweg 7,
28279 Bremen (DE). **FIEBIG, Heinz-Herbert** [DE/DE];
Jos-Fritz-Strasse 20, 79110 Freiburg (DE). **BURGER,**
Angelika [DE/DE]; Stadtstrasse 16, 79104 Freiburg (DE).
BÖHMER, Frank-D. [DE/DE]; Erlenweg 4, 07778
Dorndorf (DE).(74) Anwalt: **HOCK, Joachim**; Müller-Boré & Partner,
Grafinger Strasse 2, 81671 München (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AT, AU, BG, BR, BY,
CA, CH, CN, CO, CZ, DE, DK, DZ, EE, ES, FI, GB, GE,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LU, LV, MK,
MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TR, UA,
US, UZ, YU, ZA.(84) Bestimmungsstaaten (regional): eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des BerichtsZur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: **2-ACYL INDOL DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANTI-TUMOUR AGENTS**

WO 01/82909 A2

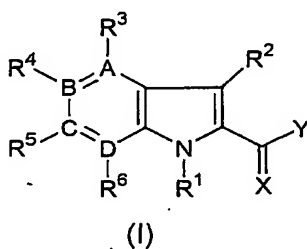
(54) Bezeichnung: **2-ACYL-INDOLDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS ANTITUMORMITTEL**(57) Abstract: The invention relates to novel indol and heteroindol
derivatives of the general formula (I), to their tautomers, stereo iso-
mers, their mixtures and their salts, to the production thereof and to
the use of indol derivatives of the general formula (I) as medicaments.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Indol- und Hetero-
indolderivate der allgemeinen Formel (I) deren Tautomere, deren
Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, deren Herstellung
und die Verwendung von Indolderivaten der allgemeinen Formel (I)
als Arzneimittel.

- 1 -

2-Acyl-indolderivate und deren Verwendung als Antitumormittel

Die Erfindung betrifft neue Indol- und Heteroindolderivate der allgemeinen Formel I

5



10 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, deren Herstellung und die Verwendung von Indolderivaten der allgemeinen Formel I als Antitumormittel.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt in der Bereitstellung von neuen
15 Wirkstoffen für die Tumorbehandlung in Säugetieren.

In der deutschen Offenlegungsschrift Nr. DE 2 501 468 werden 1-Alkyl-2-pyridinylcarbonyl-substituierte Indolverbindungen, deren Herstellung und deren Verwendung als Fibrinolytika oder Thrombolytika beschrieben. Eine
20 Antitumorwirkung ist weder beschrieben noch nahegelegt.

In der belgischen Patentschrift Nr. BE 637355 werden 2-Benzoyl-substituierte Indolverbindungen als Zwischenprodukte in einer Grignard-Reaktion zu den entsprechenden 1-Amino-alkyl-1-Hydroxy-Derivaten (Phenylindolyl-alkanolamine)
25 umgesetzt. Eine biologische Wirkung der Zwischenprodukte ist nicht beschrieben noch dem Durchschnittsfachmann nahegelegt.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

- 2 -

In der deutschen Offenlegungsschrift Nr. DE 2 037 998 wird ein Verfahren zur Herstellung von 2-Benzoyl-, 2-Acetyl, 2-Propionyl und 2-p-Toluoylindol beschrieben, wobei die Klasse der 2-Acylindole als „verhältnismäßig unzugänglich“ beschrieben wird. Auf die Verwendung der 2-Acylindole als
5 Zwischenprodukte bei der Herstellung von Phenylindolyl-alkanolamine-Sedativa gemäß der vorstehend genannten belgischen Patentschrift Nr. 637 355 wird verwiesen. Die Verwendung der 2-Acylindole zur Herstellung von Farbstoffen, Alkaloiden, Pflanzenhormonen und Proteinen ist ohne nähere Angaben bloß erwähnt. Eine Verwendung der 2-Acylindole als Arzneimittel ist weder offenbart
10 noch nahegelegt.

In der Publikation mit dem Titel "Nucleophilic Substitution of C-Hydrogen on the Five-membered Ring of Indoles" von John A. Joule in *Progress in Heterocyclic Chemistry*, 86VK, 7200.6-11, Seiten 45-65 wird auf Seite 50 die Herstellung von
15 Hydroxy-2-indolyl-(2-Hydroxymethyl)phenyl-methan, auf Seite 54 die Herstellung von 2-Benzoylindol und auf Seite 55 die Herstellung von 2-Cyclopropylcarbonylindol beschrieben. Eine medizinische Verwendung der genannten Verbindungen ist weder offenbart noch nahegelegt.

20 In der Publikation von David St. C. Black et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, S. 425-426 wird die Herstellung von 2-(p-Chlorphenylcarbonyl)-3-methyl-4,6-dimethoxy-indol und dessen Verwendung als Zwischenprodukt bei der Synthese Indolhaltiger Makrocyclen beschrieben.

25 In der am 02. Mai 1997 erteilten US Patentschrift Nr. 3,660,430 von Meier E. Freed et al. sind 3-Phenyl-substituierte 2-Benzoylindol-Verbindungen, deren Herstellung und deren Verwendung als ZNS Beruhigungsmittel beschrieben.

In der am 24. September 1974 erteilten US Patentschrift Nr. 3,838,167 von
30 Charles D. Jones ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-Acyl-indolverbindungen beschrieben. Als einziges Beispiel für ein in 3-Position unsubstituiertes 2-

- 3 -

Benzoylindol wird 2-(3-Bromobenzoyl)-7-trifluormethylindol genannt. Bezüglich der Verwendung als ZNS Beruhigungsmittel wird auf die vorstehend genannte US Patentschrift 3,660,430 verwiesen.

- 5 In der Publikation von Michael D. Varney et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, Seiten 2274-2284 werden 2-Benzoyl- (meta-Position: H, Trifluormethyl oder Methyl) und 2-Cyclohexylcarbonyl-indolverbindungen als Zwischenprodukte zur Herstellung von HIV-Proteaseinhibitoren beschrieben. Eine biologische Wirkung für die Zwischenprodukte ist weder offenbart noch nahegelegt.

10

In der Publikation von Gordon W. Gribble et al., *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5891-5899 werden 2-(2-Carboxy)-benzoyl- und in 5-Position mit Wasserstoff oder Methoxy substituierte 2-(5-Carboxy-pyridin-4-yl)-indolderivate als Zwischenprodukte für die Synthese von Benzo[b]carbazol bzw. 6H-Pyrido[4,3-b]carbazolen beschrieben. Eine biologische Wirkung für die Zwischenverbindungen ist weder offenbart noch nahegelegt.

15

- In der Publikation von S. Cenini, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 111 (1996) 37-41, ist die Palladium oder Ruthenium katalysierte Synthese von im Indolring unsubstituierten 2-Benzoylindolen beschrieben, wobei der Phenylring in den Positionen 3, 4 oder 5 mit Wasserstoff, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiert ist. Eine biologische Wirkung für die hergestellten 2-Acylindole ist nicht offenbart.

20

- 25 In der Publikation von David St. C. Black und L. C.H. Wong, *J.C.S. Comm.* 1980, Seite 200 ist die Synthese von 2-Acylindolen beschrieben, welche in den Indolpositionen 4 bis 7 mit Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sind. Eine biologische Wirkung ist für die hergestellten 2-Acylindole ist weder offenbart noch nahegelegt.

30

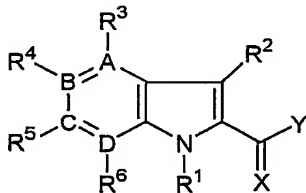
In der Publikation von David St. C. Black et al., *Tetrahedron Letters*, Vol. 32, No. 12, Seiten 1587-1590, 1991 ist die Umsetzungsreaktion von 3-Methyl-4,7-dimethoxy-2-benzoylindol mit Methyljodid unter Bildung der entsprechenden Carbinolverbindung beschrieben. Eine biologische Wirkung für die Ausgangsverbindung ist weder offenbart noch nahegelegt.

In der Publikation von Tetsuji Kametani et al., Yakugaku-zasshi, 91 (9) 1033-1036 (1971) ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung 2-Benzoyl-5,6-methylenedioxy-indol aus β -(Benzoyl)-4,5-methylenedioxy-2-nitro-styrol beschrieben.

In der Publikation von Charles D. Jones and Tulio Suarez, J. Org. Chem., Vol. 37, No. 23, 1972, Seiten 3622-3623 wird ein Verfahren zur Herstellung von 2-Acylindolen beschrieben. Eine biologische Wirkung ist für die hergestellten Verbindungen weder offenbart noch nahegelegt.

In der Publikation von V.I. Gorgos et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, No. 11, pp. 1490-1492 (englische Übersetzung in UDC 547.756'757.07; S. 1179-1182) wird ein Verfahren zur Herstellung von in 5- oder 7-Position mit Brom oder Methoxy substituierten 2-Benzoylindolen beschrieben. Eine biologische Wirkung ist für die hergestellten Verbindungen nicht offenbart. Gleiches gilt für den sowjetischen Erfinderschein Nr. 696016, in dem die Autoren der vorstehend genannten Publikation als Erfinder benannt sind.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I



- 5 -

(I)

worin

- 5 R1 Wasserstoff, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, (C1-C6)-Alkyl, Mono-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C4)-alkyl, Di-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C4)-alkyl, wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S-Glieder aufweist, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl oder (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl bedeutet;
- 10 R2 ein Wasserstoffatom, Halogen, Cyano, Nitro, (C1-C6)-Alkyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C1-C6)-Alkoxy, (C1-C6)-Alkoxycarbonyloxy, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C4)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, Di-N,N-(C1-C6)-alkyl-amino, wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxycarbonyl, oder Hydroxyl bedeutet;
- 20 A, B, C, D unabhängig voneinander für ein Stickstoffatom (wobei R3, R4, R5 und R6 dann für das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom stehen) oder ein mit einem der Reste R3-R6 substituiertes Kohlenstoffatom stehen;
- 25 R3, R4, R5 und R6 unabhängig voneinander, wenn an Stickstoff gebunden, ein freies Elektronenpaar, oder, wenn an Kohlenstoff gebunden, Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit
- 30

- 6 -

einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder
 verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder
 mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-
 C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-
 5 Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy,
 vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy,
 vorzugsweise Methylendioxy, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C6)-
 Alkyl-carbonyloxy, (C1-C4)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-
 Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid, N-(C1-
 10 C4)-Alkyl-carboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, (C1-C6)-Alkoxy-
 (C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, N,N-di-(C1-C6)-alkyl-
 amino wobei die beiden C1-C6-Alkylreste miteinander einen Ring bilden
 können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O
 oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-
 15 alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl,
 (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, Hydroxyl, wobei zwei
 direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeuten;

Y unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden
 20 substituiertes (C6-C14)-Aryl, vorzugsweise Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl,
 oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden
 mindestens ein bis vier N, NH, N-(C1-C6)-alkyl, O und/oder S als
 Ringglieder aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl oder unsubstituiertes oder
 ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C3-C8)-
 25 Cycloalkyl, wobei die gleichen oder verschiedenen Substituenten
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
 Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Jod; Cyano; geradkettig
 oder verzweigtes Cyano-(C1-C6)-alkyl; Hydroxy; mit ein oder mehreren
 Hydroxy substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl;
 30 Carboxy; Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid; N-(C1-C6)-Alkyl-
 carboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, Nitro, geradkettig oder

- 7 -

- verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen
 substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise
 Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes
 geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise
 5 Trifluormethoxy, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkenyl, geradkettig
 oder verzweigtes (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder
 verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder
 verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Thio (-
 SH), geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylthio, (C1-C6)-Alkylsulfinyl,
 10 (C1-C6)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, geradkettig
 oder verzweigtes Mono-(C1-C6)-Alkylamino, geradkettig oder verzweigtes
 N,N-di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste
 miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder
 mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O und/oder S aufweisen kann, (C6-C14)-
 15 Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-
 C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy,
 (C1-C6)-Alkoxycarbonyl, (C1-C6)-Alkoxycarbonyloxy, geradkettig oder
 verzweigtes Mono- und N,N-di-(C1-C6)-Alkylcarbonyl-amino, geradkettig
 oder verzweigtes Mono- und N,N-di-(C1-C6)-Alkoxycarbonylamino,
 20 geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkylcarbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-
 amino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkoxycarbonyl-N-(C1-C6)-
 alkyl-amino, Formylamino, Formyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste
 miteinander verbunden sein können, bedeutet;
- 25 X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, für NH, oder für eine geminal (am
 gleichen C-Atom) substituiertes Hydroxy und Wasserstoff (-CH(OH)-)steht;
- deren Stereoisomere, deren Tautomere, deren Gemische sowie die
 pharmazeutisch verträglichen Salze davon, zur Herstellung eines
 30 Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen in Säugetieren
 verwendet werden können.

- 8 -

Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch charakterisiert, daß R1-R6, A, B, C, D, X und Y die in

5 Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R3-R6 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig

10 oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; steht, bereitgestellt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung von

15 mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest R4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy

20 (wobei das zweite Sauerstoffatom wahlweise der Rest R4 oder R6 sein kann); vorzugsweise Methylendioxy, Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; steht,

25 bereitgestellt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung von mindestens einer Verbindung der obengenannten allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend

30 genannte Bedeutung haben und der Rest R4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, steht, bereitgestellt.

- 9 -

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung von mindestens einer Verbindung der obengenannten allgemeinen Formel I nach einem der vorstehenden Ausführungsformen, dadurch gekennzeichnet, daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest R4 für Methoxy steht, bereitgestellt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der vorstehenden Ausführungsformen, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest Y für substituiertes oder unsubstituiertes (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein bis vier N, NH, O und/oder S als Ringglied aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl steht, bereitgestellt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der vorstehenden Ausführungsformen, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest Y für (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein N, NH, O und/oder S als Ringglied aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl, welches unsubstituiert oder mit mindestens einem Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Amino, Halogen, Nitro, Cyano, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; Hydroxy; (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C6)-Alkoxycarbonyloxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, substituiert ist, steht, bereitgestellt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der

- 10 -

vorstehenden Ausführungsformen, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest Y für einen 1-Phenyl-Rest, welcher unsubstituiert oder mit Wasserstoff, 3,4-Dichlor, 2- oder 3-Methoxy, 2,4-Dimethoxy, 3-Nitro 3-Trifluormethyl, 2,3,4-Trimethoxy, 3,4,5-Trimethoxy substituiert ist, steht, bereitgestellt.

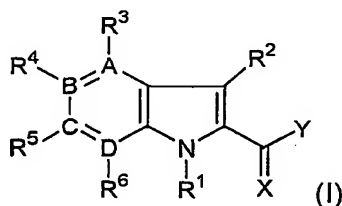
Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der vorstehenden Ausführungsformen zur Herstellung eines Medikaments mit antimitotischer Wirkung in Säugetieren bereitgestellt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der vorstehenden Ausführungsformen zur Herstellung eines Medikaments zur direkten und/oder indirekten Inhibierung der Tubulinpolymerisation in Säugetierzellen, bereitgestellt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der vorstehenden Ausführungsformen zur Herstellung eines Medikaments zur oralen, parenteralen oder topischen Behandlung von Tumorerkrankungen bei Säugetieren, vorzugsweise beim Menschen, bereitgestellt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I

25



- 11 -

worin

- 5 R1 Wasserstoff, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, (C1-C6)-Alkyl, Mono-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C4)-alkyl, Di(C1-C6)-amino-(C1-C4)-alkyl, wobei die beiden (C1-C4)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegenbenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C)-Alkyl, O oder S-Glieder aufweist, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl bedeutet;
- 10 R2 ein Wasserstoffatom, Halogen, Cyano, Nitro, (C1-C6)-Alkyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C3-
15 C8)-Cycloalkyl, (C1-C)-Alkoxy, (C1-C)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, (C1-C4)-Alkoxy-(C1-C4)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C)-Alkylamino, Di-(C1-C)-alkyl)-amino wobei die beiden C1-C4-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegenbenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C4)-Alkyl, O
20 oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, oder Hydroxy bedeutet;
- 25 A, B, C, D unabhängig voneinander für ein Stickstoffatom (wobei R3, R4, R5 und R6 dann für das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom stehen) oder ein mit einem der Reste R3-R6 substituiertes Kohlenstoffatom stehen;
- 30 R3, R4, R5 und R6 unabhängig voneinander, wenn an Stickstoff gebunden, ein freies Elektronenpaar, oder, wenn an Kohlenstoff gebunden, Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes

- 12 -

(C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, (C1-C6)-Alkoxycarbonyloxy, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid, N-(C1-C4)-Alkyl-carboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, Di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden C1-C4-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegenbenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C4)-Alkyl, O oder S aufweist, Aryl, Aryloxy, Aryl-(C1-C4)-alkyl, Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxycarbonyl, Hydroxy, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeuten;

15

Y unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C10-C14)-Aryl, vorzugsweise 1- oder 2-Naphthyl, oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden mindestens ein bis vier N, NH, N-(C1-C6)-alkyl, O und/oder S als Ringglieder aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C3-C8)-Cycloalkyl, wobei die gleichen oder verschiedenen Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Jod; Cyano; geradkettig oder verzweigtes Cyano-(C1-C6)-alkyl; Hydroxyl; mit ein oder mehreren Hydroxy substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl; Carboxyl; Carboxy-(C1-C6)-alkylester; Carboxamid; N-(C1-C6)-Alkyl-carboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy,

- 13 -

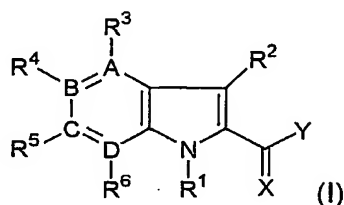
geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Thio (-SH), geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylthio, (C1-C6)-Alkylsulfinyl, (C1-C6)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-(C1-C6)-Alkylamino, geradkettig oder verzweigtes N,N-di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O und/oder S aufweisen kann, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyloxy, geradkettig oder verzweigtes Mono- und N,N-di-(C1-C6)-Alkylcarbonyl-amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-N- und N,N-di-(C1-C6)-Alkoxy-carbonylamino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkylcarbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkoxy-carbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, Formylamino, Formyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeutet;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, für NH, oder für eine geminal (am gleichen C-Atom) substituiertes Hydroxy und Wasserstoff (-CH(OH)-)steht;

deren Stereoisomere, deren Tautomere, sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze davon, ausgenommen die racemischen Verbindungen gemäß Formel I mit R1 = R2 = R3 = R5 = R6 = Wasserstoff, X = Sauerstoff oder, wenn R4 = H, geminal substituiertes Hydroxyl und Wasserstoff, Y = 3-Carboxy-pyridin-4-yl und R4 = Wasserstoff oder Methoxy sowie die Verbindungen 2-Cyclopropylcarbonylindol und 2-Cyclohexylcarbonylindol, bereitgestellt.

- 14 -

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

worin A, B, C, D, X, Y, und R1 bis R6 die Bedeutung gemäß Anspruch 13 haben, einschließlich der Verbindungen gemäß Formel I mit R1 = R2 = R3 = R5 = R6 = Wasserstoff, X = Sauerstoff oder, wenn R4 = H, geminal substituiertes Hydroxyl und Wasserstoff, Y = 3-Carboxy-pyridin-4-yl und R4 = Wasserstoff oder Methoxy, sowie der Verbindungen 2-Cyclopropylcarbonylindol und 2-Cyclohexylcarbonylindol zur Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Antitumormittel, bereitgestellt.

15

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D, X und Y die in Anspruch 11 genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R3-R6 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; steht, bereitgestellt.

25

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X

- 15 -

und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest R4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy (wobei das zweite Sauerstoffatom wahlweise der Rest R4 oder R6 sein kann), vorzugsweise Methylendioxy, Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; steht, bereitgestellt.

10

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest R4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, steht, bereitgestellt.

15

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest R4 für Methoxy steht, bereitgestellt.

20

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest Y für substituiertes oder unsubstituiertes (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein bis vier N, NH, O und/oder S als Ringglied aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl steht, bereitgestellt.

25

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest Y für (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein N, NH, O und/oder S als Ringglied aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl, welches unsubstituiert oder mit mindestens einem Rest ausgewählt aus der Gruppe

30

- 16 -

bestehend aus Wasserstoff, Amino, Halogen, Nitro, Cyano, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; Hydroxy; (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C6)-Alkoxycarbonyloxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes
5 geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, substituiert ist, steht, bereitgestellt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der
10 Formel I bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest Y für einen 1-Phenyl-Rest, welcher unsubstituiert oder mit Wasserstoff, 3,4-Dichlor, 2- oder 3-Methoxy, 2,4-Dimethoxy, 3-Nitro 3-Trifluormethyl, 2,3,4-Trimethoxy, 3,4,5-Trimethoxy substituiert ist, steht.

15

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zur Verwendung als Arzneimittel bereitgestellt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung
20 der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, gekennzeichnet durch die Schritte

- a) Lithiierung des entsprechenden 1-N-geschützten Indol- oder Heteroindolderivats und Umsetzung mit Z-CO-Y, wobei Z für eine geeignete Abgangsgruppe wie Halogen steht, oder H-CO-Y unter Erhalt des
25 entsprechenden Methanonderivats bzw. des entsprechend tertiären Alkohols, welcher gegebenenfalls zum Methanonderivat oxidiert werden kann,
- b) gegebenenfalls Abspaltung der Schutzgruppe und
- c) gegebenenfalls weitere Umsetzung der reaktiven Reste nach an sich
30 bekannten Verfahrensweisen, bereitgestellt.

- 17 -

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung der Formel I, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen, bereitgestellt.

5

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Antitumormittel, enthaltend eine wirksame Menge von mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen, bereitgestellt.

10

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder

15 Trägerstoffen, in eine übliche pharmazeutische Darreichungsform überführt wird.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Antitumormittel bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, daß eine wirksame Menge von mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen, in eine übliche pharmazeutische Darreichungsform überführt wird.

20

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden erfindungsgemäße Arzneimittel bereitgestellt, dadurch charakterisiert, daß sie oral, peroral oder topisch einem Säugetier verabreicht werden können.

25

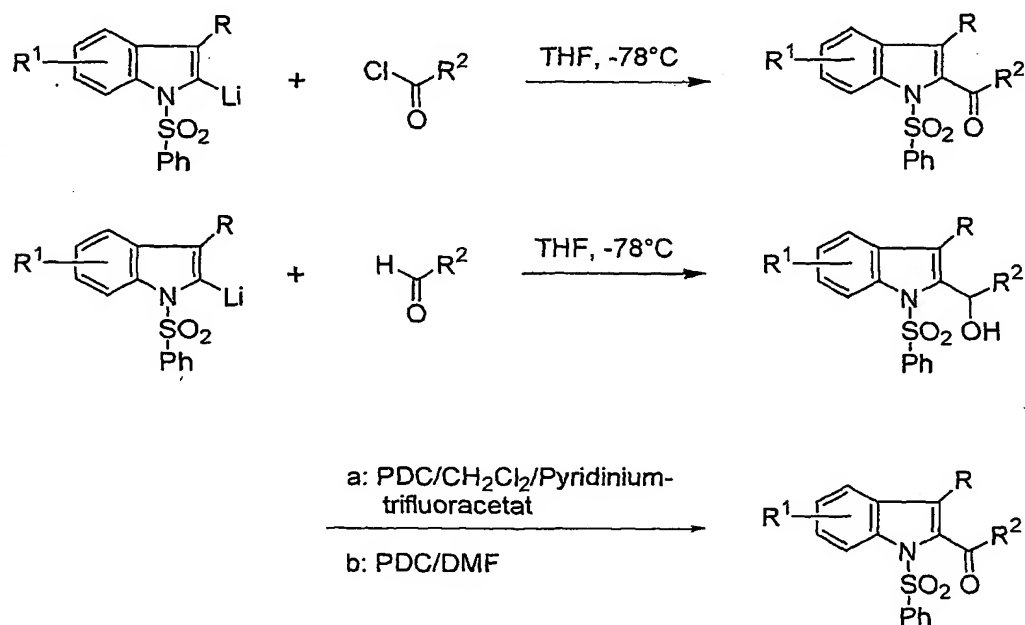
Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden erfindungsgemäße Antitumormittel bereitgestellt, dadurch charakterisiert, daß sie oral, peroral oder topisch einem Säugetier verabreicht werden können.

30

- 18 -

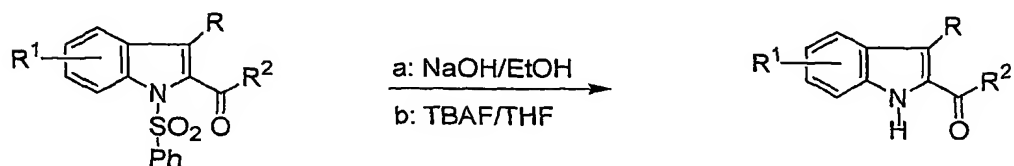
Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel I lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- 5 a) Lithiierung der Indolderivate und Umsetzung zu den entsprechenden Methanonen:



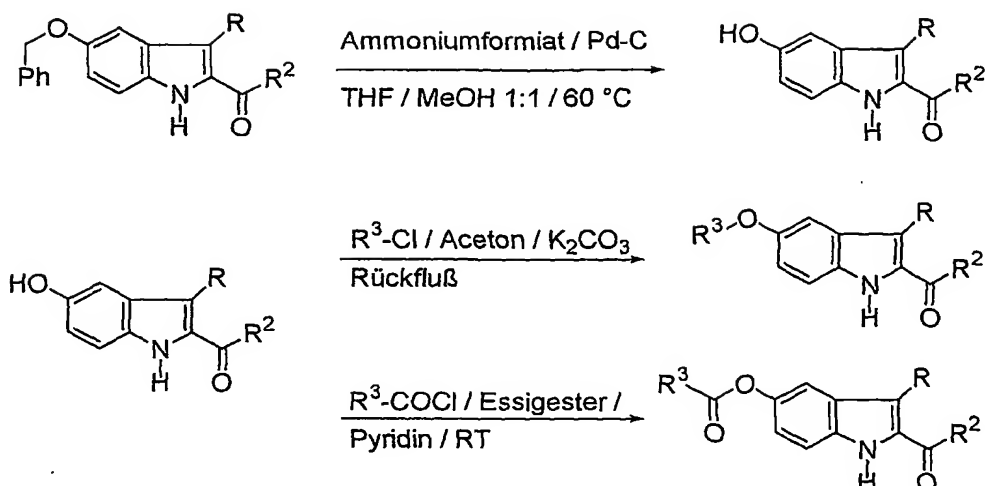
10

- b) Entfernung der Phenylsulfonyl-Schutzgruppe:



- 15 c) Weitere Umsetzung der Methanone für R¹ = 5-Benzoyloxy:

- 19 -



Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R1 für einen Wasserstoff oder einen Phenylsulfonyl-Rest steht, stellen wertvolle
 5 Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen, welche teilweise im Handel erhältlich oder literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren,
 10 des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben. Die literaturbekannten Verfahren sind beispielsweise in L. and M. Fieser, *Organische Chemie*, 2. Auflage, 1979, Seiten 1417 bis 1483 sowie in der dort auf den Seiten 1481-1483 zitierten Literatur, *Houben-Weyl-Müller*, Methoden der organischen Chemie und *Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie* beschrieben.

15

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche als Racemat auftreten, nach an sich bekannten Methoden in ihre optischen
 20 Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen

- 20 -

Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren aufzutrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomere getrennt werden können.

5

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven

10

Substanz.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre pharmakologisch und physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren

15

überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

20

Außerdem lassen sich die Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid,

25

Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I beispielsweise wertvolle

30

pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere sind die Verbindungen der Formel I als Antitumormittel und bei der Chemotherapie von Tumorkranken

- 21 -

einsetzbar. Die Verbindungen der Formel I inhibieren die Zellteilung (Anti-Mitose-Wirkung) und hierdurch das Tumorwachstum. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüberhinaus indirekt oder direkt die Tubulinpolymerisation inhibieren. Die Inhibition der Zellteilung kann über eine
5 Arretierung der Tumorzellen im Zellzyklus erfolgen, der dann zu einem Absterben der Zellen (Apoptose) führt. Weiterhin sind die Verbindungen der Formel I zur Verhinderung bzw. Verringerung der Metastasenbildung und -verbreitung im Körper geeignet. Sie besitzen außerdem ein anti-angiogenes Potential und können so über Hemmung der Tumervaskularisierung als Antitumorwirkstoffe
10 anwendbar sein.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie zu beschränken.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der erfindungsgemäßen

15 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indolylphenyl-1-methanole

Bei -78 °C werden zu 2.23 ml (15.9 mmol) abs. Diisopropylamin in 15 ml abs. THF 9.9 ml (15.9 mmol) n-Butyllithium getropft. Nach 10 min rühren bei dieser Temperatur wird auf 0 °C erwärmt und 30 min weitergerührt. Eine Lösung des
20 entsprechenden 1-Phenylsulfonylindols (Komponente A) (14.0 mmol) in 22 ml abs. THF wird innerhalb 10 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf -78 °C abgekühlt. Der entsprechende Aldehyd (Komponente B) (15.4 mmol) wird in 15 ml abs THF gelöst und tropfenweise zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur (über Nacht) wird das Gemisch
25 auf 100 ml 1 % HCl gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, die Wasserphase drei mal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 % Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt oder aus
30 Ethanol umkristallisiert.

- 22 -

Beispiel 1:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: Benzaldehyd

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanol

5 Schmp.: 51-52 °C

Beispiel 2:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2-methoxy-benzaldehyd

10 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanol

Schmp.: 75-76 °C

Beispiel 3:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

15 Komponente B: 3-methoxy-benzaldehyd

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanol

Schmp.: 121-122 °C

Beispiel 4:

20 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-methoxy-benzaldehyd

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-methoxyphenyl)-1-methanol

Schmp.: 78-79 °C

25 Beispiel 5:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzaldehyd

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanol

Schmp.: 119-120 °C

30

Beispiel 6:

- 23 -

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-pyridinyl-carbaldehyd

1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-pyridinyl)-1-methanol

Schmp.: 146 °C (Zers.).

5

Beispiel 7:

Komponente A: 4-Hydroxy(1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol)

Komponente B: 4-cyanobenzaldehyd

4-Hydroxy(1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)methyl-1-benzenecarbonitril

10 Schmp.: 150 °C (Zers.)

Beispiel 8:

Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-Isochinoliny-carbaldehyd

15 4-Isochinoliny(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanol

Schmp.: 138-139 °C

Beispiel 9:

Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

20 Komponente B: 1-Isochinoliny-carbaldehyd

1-Isochinoliny(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanol

Schmp.: 167-168 °C

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der erfindungsgemäßen

25 **1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanone**

Zu 4.01 ml (28.6 mmol) abs. Diisopropylamin in 30 ml abs. THF werden 17.8 ml (28.6 mmol) n-Butyllithium getropft. Nach 10 min rühren bei dieser Temperatur wird auf 0 °C erwärmt. Eine Lösung des entsprechenden 1-Phenylsulfonylindols
30 (Komponente A) (26.0 mmol) in 35 ml abs. THF wird innerhalb 10 min zugegeben.

- 24 -

Das Reaktionsgemisch wird 60 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf -78 °C abgekühlt.

Dieses Gemisch wird zu einer auf -78 °C vorgekühlten Lösung des entsprechenden Carbonsäurechlorids (Komponente B) (30 mmol) in 40 ml abs.
5 THF gegeben. Nach 60 min rühren bei dieser Temperatur wird der Ansatz auf 200 ml 5 % Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in Ether gelöst und bis zur beginnenden Kristallisation mit Petrolether versetzt. Das Produkt wird abfiltriert,
10 mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

Beispiel 10:

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: Benzoesäurechlorid

15 1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanon

Schmp.: 142-143 °C

Beispiel 11:

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

20 Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 141-143 °C

Beispiel 12:

25 Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 101-103 °C

30 Beispiel 13:

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

- 25 -

Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 66-68 °C

5 Beispiel 14:

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 152-153 °C

10

Beispiel 15:

Komponente A: 3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

15 Schmp.: 167-169 °C

Beispiel 16:

Komponente A: 3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

20 3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 113 °C

Beispiel 17:

Komponente A: 3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

25 Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 155-157 °C

Beispiel 18:

30 Komponente A: 3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

- 26 -

3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 19:

Komponente A: 5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

5 Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 157-158 °C

Beispiel 20:

10 Komponente A: 5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 124-127 °C

15 Beispiel 21:

Komponente A: 5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

20 Beispiel 22:

Komponente A: 5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

25 Beispiel 23:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: Benzoessäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanon

Schmp.: 148 °C

30

Beispiel 24:

- 27 -

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 179 °C

5

Beispiel 25:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

10 Schmp.: 181 °C

Beispiel 26:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-methoxy-benzoesäurechlorid

15 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 129-130 °C

Beispiel 27:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

20 Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 62-64 °C

Beispiel 27A:

25 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3,4-Dimethoxybenzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 75 °C (Zers.)

30 Beispiel 27B:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

- 28 -

Komponente B: 3,5-Dimethoxybenzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 122-123 °C

5 Beispiel 28:

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-pyridinyl-carbonsäurechlorid

1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-pyridinyl)-1-methanon

Schmp.: 124-125 °C

10

Beispiel 29:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2-pyridinyl-carbonsäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-pyridinyl)-1-methanon

15 Schmp.: 207 °C

Beispiel 30:

Komponente A: 4-(1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-Cyano-benzoesäurechlorid

20 4-(1-Phenylsulfonyl-1*H*-2-indolylcarbonyl)-1-benzolcarbonitril

Schmp.: 175-177 °C

Beispiel 31:

Komponente A: 2-Fluorphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol)

25 Komponente B: 2-Fluor-benzoesäurechlorid

2-Fluorphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 199-205 °C

Beispiel 32:

30 Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2,6-Difluor-benzoesäurechlorid

- 29 -

2,6-Difluorphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 124 °C

Beispiel 33:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

5 Komponente B: 2-Methyl-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-methylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 149-153 °C

Beispiel 34:

10 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-trifluormethylphenyl-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-trifluormethylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 175-177 °C

15 Beispiel 35:

Komponente A: 4-Fluorphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-Fluor-benzoesäurechlorid

4-Fluorphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 123-128 °C

20

Beispiel 36:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3,4-dichloro-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3,4-dichlorophenyl)-1-methanon

25 Schmp.: 141-144 °C

Beispiel 37:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-chloro-benzoesäurechlorid

30 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-chlorophenyl)-1-methanon

Schmp.: 146-148 °C

- 30 -

Beispiel 38:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-bromo-benzoesäurechlorid

5 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-bromophenyl)-1-methanon

Schmp.: 145-148 °C

Beispiel 39:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

10 Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 140-142 °C

Beispiel 40:

15 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-pentyloxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-pentyloxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 118-120 °C

20 Beispiel 41:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 1-Naphthyl-carbonsäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(1-naphthalenyl)-1-methanon

Schmp.: 225-228 °C

25

Beispiel 42:

Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-tert-Buty-benzoesäurechlorid

4-tert-Butylphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl-1-methanon)

30 Schmp.: 161-163 °C

Beispiel 43:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2,3-dimethoxy-benzoesäurechlorid

- 5 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2,3-dimethoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 128 °C

Beispiel 44:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

- 10 Komponente B: 2,3,4-trimethoxy-benzoesäurechlorid
5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 57-59 °C

Beispiel 45:

- 15 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol
Komponente B: 4-methyl-benzoesäurechlorid
5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-methylphenyl)-1-methanon
Schmp.: 126-127 °C

20 Beispiel 46:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol
Komponente B: 4-ethyl-benzoesäurechlorid
5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-ethylphenyl)-1-methanon
Schmp.: 107-108 °C

25

Beispiel 47:

- Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol
Komponente B: 4-propyl-benzoesäurechlorid
5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-propylphenyl)-1-methanon
30 Schmp.: 112-114 °C

- 32 -

Beispiel 48:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2-chloro-6-fluoro-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-chloro-6-fluorophenyl)-1-methanon

5 Schmp.: 130 °C

Beispiel 49:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2,5-dimethyl-benzoesäurechlorid

10 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2,5-dimethylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 164 °C

Beispiel 50:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

15 Komponente B: 2-nitro-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-nitrophenyl)-1-methanon

Schmp.: 190-191 °C

Beispiel 51:

20 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2-amino-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-aminophenyl)-1-methanon

25 Beispiel 52:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-nitro-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-nitrophenyl)-1-methanon

Schmp.: 228-230 °C

30

Beispiel 53:

- 33 -

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-amino-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-aminophenyl)-1-methanon

Schmp.: 188-189 °C

5

Beispiel 54:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-nitro-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-nitrophenyl)-1-methanon

10 Schmp.: 161-162 °C

Beispiel 55:

15 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-amino-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-aminophenyl)-1-methanon

20 Beispiel 56:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-methoxy-2-nitro-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-methoxy-2-nitrophenyl)-1-methanon

Schmp.: 180 °C

25

Beispiel 57:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2-amino-3-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-amino-3-methoxyphenyl)-1-methanon

30

- 34 -

Beispiel 58:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2-methyl-3-nitro-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-methyl-3-nitrophenyl)-1-methanon

5 Schmp.: 210-211 °C

Beispiel 59:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-amino-2-methyl-benzoesäurechlorid

10 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-amino-2-methylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 206-207 °C

Beispiel 60:

Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

15 Komponente B: Cyclopropylcarbonsäurechlorid

Cyclopropyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 118-120 °C

Beispiel 61:

20 Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: Cyclobutylcarbonsäurechlorid

Cyclobutyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 146-147 °C

25 Beispiel 62:

Komponente A: 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: Benzoessäurechlorid

5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanon

Schmp.: 205-207 °C

30

- 35 -

Beispiel 63:

Komponente A: 5-Benzylloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3-chloro-benzoesäurechlorid

5-Benzylloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-chlorophenyl)-1-methanon

5 Schmp.: 150-152 °C

Beispiel 64:

Komponente A: 5-Benzylloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-chloro-benzoesäurechlorid

10 5-Benzylloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-chlorophenyl)-1-methanon

Schmp.: 63-65 °C

15 Beispiel 65:

Komponente A: 5-Benzylloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Benzylloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(4-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 70-72 °C

20

Beispiel 66:

Komponente A: 5-Benzylloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Benzylloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

25 Schmp.: 150-152 °C

Beispiel 67:

Komponente A: 5-Benzylloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

30 5-Benzylloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

- 36 -

Schmp.: 115-116 °C

Beispiel 68:

Komponente A: 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

- 5 Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl-(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 129-131 °C

Beispiel 69:

- 10 Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 4-Isochinolyl-carbonsäurechlorid

4-Isochinolinyll(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 189-190 °C

- 15 Beispiel 70:

Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indol

Komponente B: 1-Isochinolyl-carbonsäurechlorid

1-Isochinolinyll(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 200 °C

20

Beispiel 71:

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

1-Phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

- 25 Schmp.: 124-125 °C

Beispiel 72:

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

- 30 1-Phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 139-140 °C

Beispiel 73:

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

- 5 1-Phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 180-181 °C

Beispiel 74:

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

- 10 Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

1-Phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 190-195 °C (Zers.) °C

Beispiel 75:

- 15 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

- 20 Beispiel 76:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

25

Beispiel 77:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

30

Beispiel 78:

- 38 -

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

5

Beispiel 79:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin

Komponente B: Benzoessäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylphenyl-1-methanon

10

Beispiel 80:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin

Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

15

Beispiel 81:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

20

Beispiel 82:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin

Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

25

Beispiel 83:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

30

- 39 -

Beispiel 84:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin

Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

5 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl-1-methanone

Schmp.: 197-198 °C

Beispiel 85:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

10 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl-1-methanone

Schmp.: 147-149 °C

Beispiel 86:

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin

15 Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl-1-methanone

Schmp.: 132 °C

Beispiel 87:

20 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl-1-methanone

Schmp.: 190-191 °C

25

**Allgemeine Vorschriften zur Herstellung der erfindungsgemäßen
1*H*-2-indolylphenyl-1-methanone**

30 Methode A: Das entsprechende N-geschützte Methanon-Derivat
(Ausgangskomponente) (1.8 mmol) wird in einer Mischung aus 10 %

- 40 -

Natriumhydroxid (20 ml) und Ethanol (40 ml) 2 bis 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung auf 100 ml Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das

5 Rohprodukt wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

Methode B: Eine Mischung des entsprechenden N-geschützten Methanon-Derivats (Ausgangskomponente) (1.8 mmol) und 0.79 g (2.5 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat wird in 20 ml THF/Methanol 1:1 zum Rückfluß erhitzt. Nach Reaktionsende (30 min - 4 Stunden, DC-Kontrolle) wird
10 abgekühlt und die Mischung auf 100 ml Wasser gegossen. Es wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird langsam eingeeengt, bis das Produkt auszukristallisieren beginnt.

15 Beispiel 88:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 10

Methode A oder B

1*H*-2-Indolylphenyl-1-methanon

Schmp.: 145-147 °C

20

Beispiel 89

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 11

Methode A oder B

1*H*-2-Indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

25 Schmp.: 129-130 °C

Beispiel 90:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 12

Methode A oder B

30 1*H*-2-Indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 124-126 °C

- 41 -

Beispiel 91:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 13

5 Methode A oder B

1*H*-2-Indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 134-135 °C

Beispiel 92:

10 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 14

Methode A oder B

1*H*-2-Indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 148-150 °C

15 Beispiel 93:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 15

Methode A oder B

3-Methyl-1*H*-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 152-153 °C

20

Beispiel 94:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 16

Methode A oder B

3-Methyl-1*H*-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

25 Schmp.: 131 °C

Beispiel 95:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 17

Methode A oder B

30 3-Methyl-1*H*-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 124-126 °C

Beispiel 96:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 18

Methode A oder B

- 5 3-Methyl-1*H*-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 138-144 °C

Beispiel 97:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 19

- 10 Methode A oder B

5-Methyl-1*H*-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 165-167 °C

Beispiel 98:

- 15 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 20

Methode A oder B

5-Methyl-1*H*-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 192-202 °C

- 20 Beispiel 99:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 21

Methode A oder B

5-Methyl-1*H*-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

- 25 Beispiel 99A:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel XX

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 187 °C

- 30

Beispiel 99B:

- 43 -

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel YY

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 141-142 °C

5

Beispiel 100:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 22

Methode A oder B

5-Methyl-1*H*-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

10 Schmp.: 202-203 °C

Beispiel 101:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 23

Methode A oder B

15 5-Methoxy-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanon

Schmp.: 162 °C

Beispiel 102:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 24

20 Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 127 °C

Beispiel 103:

25 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 25

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 147-148 °C

30 Beispiel 104:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 26

- 44 -

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(4-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 165 °C

5 Beispiel 105:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 27

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 160-161 °C

10

Beispiel 106:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 29

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2-pyridinyl)-1-methanon

15 Schmp.: 201 °C

Beispiel 107:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 30 (?)

Methode A oder B

20 4-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1-benzolcarbonsäure

Schmp.: > 220 °C.

Beispiel 108:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 31

25 Methode A oder B

2-Fluorphenyl(5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 145 °C

Beispiel 109:

30 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel (?)

Methode A oder B

- 45 -

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(3-trifluormethylphenyl)-1-methanon
Schmp.: 165 °C

Beispiel 110:

- 5 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 33
Methode A oder B
5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2-methylphenyl)-1-methanon
Schmp.: 120 °C

10 Beispiel 111:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 34
Methode A oder B
5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(3-trifluormethylphenyl)-1-methanon
Schmp.: 193-195 °C

15

Beispiel 112:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 35
Methode A oder B
4-Fluorphenyl(5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon
20 Schmp.: 168 °C

Beispiel 113:

- Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 36
Methode A oder B
25 5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(3,4-dichlorophenyl)-1-methanon
Schmp.: 190-192 °C

Beispiel 114:

- Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 37
30 Methode A oder B
5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(4-chlorophenyl)-1-methanon

Schmp.: 191-193 °C

Beispiel 115:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 38

5 Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(4-bromophenyl)-1-methanon

Schmp.: 188-190 °C

Beispiel 116:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 39

10 Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 210-211 °C

Beispiel 117:

15 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 40

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(4-pentyloxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 139-141 °C

20 Beispiel 118:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 41

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(1-naphthalenyl)-1-methanon

Schmp.: 174-175 °C

25

Beispiel 119:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 42

Methode A oder B

4-*tert*-Butylphenyl(5-methoxy-1*H*-2-indolyl-1-methanon)

30 Schmp.: 204-207 °C

- 47 -

Beispiel 120:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 43

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2,3-dimethoxyphenyl)-1-methanon

5

Beispiel 121:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 44

Methode A oder B

10 5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 156 °C

Beispiel 122:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 45

15 Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(4-methylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 200 °C

Beispiel 123:

20 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 46

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(4-ethylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 154-155 °C

25 Beispiel 124:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 47

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(4-propylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 145-146 °C

30

Beispiel 125:

- 48 -

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 48

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2-chloro-6-fluorophenyl)-1-methanon

Schmp.: 168-170 °C

5

Beispiel 126:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 49

10 Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2,5-dimethylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 152-153 °C

Beispiel 127:

15 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 50

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2-nitrophenyl)-1-methanon

Schmp.: 185-187 °C

20 Beispiel 128:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 51

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2-aminophenyl)-1-methanon

Schmp.: 144-145 °C

25

Beispiel 129:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 52

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(3-nitrophenyl)-1-methanon

30 Schmp.: 221-222 °C

- 49 -

Beispiel 130:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 53

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(3-aminophenyl)-1-methanon

5

Beispiel 131:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 54

Methode A oder B

10 5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(4-nitrophenyl)-1-methanon

Beispiel 132:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 55

Methode A oder B

15 5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(4-aminophenyl)-1-methanon

Beispiel 133:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 56

Methode A oder B

20 5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(3-methoxy-2-nitrophenyl)-1-methanon

Schmp.: 212 °C (Zers.)

Beispiel 134:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 57

25 Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2-amino-3-methoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 135:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 58

30 Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(2-methyl-3-nitrophenyl)-1-methanon

- 50 -

Schmp.: 199-200 °C

Beispiel 136:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 59

5 Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-2-indolyl(3-amino-2-methylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 163-165 °C

Beispiel 137:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 60

10 Methode A oder B

Cyclopropyl(5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 205-207 °C

Beispiel 138:

15 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 61

Methode A oder B

Cyclobutyl(5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 175-179 °C

20 Beispiel 139:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 62

Methode A oder B

5-Benzoyloxy-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanon

Schmp.: 187-188 °C

25

Beispiel 140:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 63

Methode A oder B

5-Benzoyloxy-1*H*-2-indolyl(3-chlorophenyl)-1-methanon

30 Schmp.: 163-165 °C

- 51 -

Beispiel 141:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 64

Methode A oder B

5-Benzyloxy-1*H*-2-indolyl(4-chlorophenyl)-1-methanon

5 Schmp.: 188-190 °C

Beispiel 142:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 65

Methode A oder B

10 5-Benzyloxy-1*H*-2-indolyl(4-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 155-157 °C

Beispiel 143:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 66

15 Methode A oder B

5-Benzyloxy-1*H*-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 165-167 °C

Beispiel 144:

20 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 67

Methode A oder B

5-Benzyloxy-1*H*-2-indolyl-(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 150-151 °C

25 Beispiel 145:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 68

Methode A oder B

5-Benzyloxy-1*H*-2-indolyl-(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 153-154 °C

30

Beispiel 146:

- 52 -

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 69

Methode A oder B

4-Isoquinoliny(5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 228-230 °C

5

Beispiel 147:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 70

Methode A oder B

1-Isoquinoliny(5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

10 Schmp.: 175 °C

Beispiel 148:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 71

Methode A oder B

15 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 211-213 °C

Beispiel 149:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 72

20 Methode A oder B

1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 166-168 °C

Beispiel 150:

25 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 73

Methode A oder B

1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 205-206 °

30

Beispiel 151:

- 53 -

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 74

Methode A oder B

1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 208-210 °C (Zers.)

5

Beispiel 152:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 75

Methode A oder B

10 5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 153:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 76

15 Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 154:

20 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 77

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 155:

25 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 78

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 156:

30 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 79

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylphenyl-1-methanon

Beispiel 157:

5 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 80

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 158:

10 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 81

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

15 Beispiel 159:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 82

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

20

Beispiel 160:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 83

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

25

Beispiel 161:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 84

Methode A oder B

30 5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 190 °C

- 55 -

Beispiel 162:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 85

Methode A oder B

- 5 5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl-1-methanone
Schmp.: 150 °C

Beispiel 163:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 86

- 10 Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl-1-methanone
Schmp.: 100 °C (Zers.)

- 15 Beispiel 164:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 87

Methode A oder B

5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl-1-methanone
Schmp.: 233 °C

20

Alternativ können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch durch Umsetzung eines N-geschützten substituierten Indolderivats mit einer entsprechenden Nitrilverbindung gemäß dem nachstehenden Vorschriftenbeispiel hergestellt werden.

25

Beispiel 147 (nach alternativem Verfahren hergestellt):

Verbindung: 1-Isoquinolinyl(5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

30

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-5-methoxyindol (5 mmol) in 10 ml trockenem THF tropfte man n-Butyllithium (5.5

- 56 -

mmol, 1.6 M in Hexan, Aldrich). Nach 30 Minuten bei -78 °C tropfte man eine Lösung von 1-Cyanoisochinolin (7.5 mmol), in 2 ml THF gelöst, langsam zu. Man ließ über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmen (16 Stunden). Zur dunkelbraunen Lösung fügte man 50 ml einer Mischung aus

5 Trifluoressigsäure:Dichlormethan = 4:1, rührte 90 Minuten bei Raumtemperatur, extrahierte mit 30 ml Dichlormethan, wusch die organische Phase mit Wasser, gesättigter Kaliumcarbonatlösung und wieder Wasser (je 20 ml) und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das resultierende braune Öl wurde in 10 ml Ethanol

10 aufgeschlämmt und auf 300 ml Eiswasser gegossen. Der grün-braune Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und säulenchromatografisch unter Normaldruck an Kieselgel 60 (Laufmittel Diethylether:Hexan = 1:1) gereinigt. Ausbeute: 160 mg (10 %), gelbe Nadeln

15

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von N-Oxiden der Azaindole und deren Derivatisierung

Herstellung der N-Oxide:

20 1.00 mmol des Pyridinderivats werden in 20 ml Dichlormethan bei 0 °C mit 2 mmol meta-Chlorperbenzoesäure versetzt. Man läßt auf R.T. erwärmen und rührt 24 h bei dieser Temp. Nach Zugabe von 10 ml konz. NaHCO₃-Lsg. Wird die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase 10 mal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das

25 Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mit wenig Diethylether versetzt, wobei das Produkt als pulveriger Niederschlag erhalten wird (Ausb.: 65 %).

Beispiel 164:

30 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 150

1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-N-oxid-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 90 bis 92 °C

Umsetzung der N-Oxide mit Acetanhydrid:

0.5 mmol des N-Oxids wird mit 15 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach Zugabe
5 von einem Tropfen Wasser wird 12 h refluxiert. Sobald das Edukt laut DC-
Kontrolle abreagiert hat wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit
wenig Dichlormethan aufgenommen und mit NaHCO₃-Lösung gewaschen.
Entfernen des Lösungsmittels und Versetzen des Rückstands mit Diethylether
liefert das Produkt als pulverigen Niederschlag (60 %)

10

Beispiel 165:

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel XXX

6-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-1-acetyl-1*H*-pyrrolo[2,3*b*]pyridin]ethanoat

Schmp.: 151-152 °C

15

**Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der erfindungsgemäßen
N-substituierte 1*H*-2-Indolylphenyl-1-methanone**

- 20 Eine Mischung des entsprechenden 1*H*-2-Indolylphenyl-1-methanons
(Ausgangsprodukt) (5.0 mol), dem Hydrochlorid des entsprechenden
Aminoalkylchlorids (15.0 mmol) und 40.0 mmol Kaliumcarbonat wird in 50 ml abs.
Aceton 14 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das
Reaktionsgemisch auf 250 ml Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert.
25 Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des
Lösungsmittels wird der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt.

Beispiel 166:

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101

- 30 5-Methoxy-1-(2-dimethylaminoethyl)-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanon

Schmp.: 38-40 °C

Beispiel 167:

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101

5-Methoxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanon

5 Schmp.: 51-52 °C

Beispiel 168:

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101

5-Methoxy-1-(2-pyrrolidinoethyl)-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanon

10 Schmp.: 68-71 °C

Beispiel 169:

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101

5-Methoxy-1-(2-piperidinoethyl)-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanon

15 Schmp.: 55-57 °C

Beispiel 170:

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101

5-Methoxy-1-(2-morpholinoethyl)-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanon

20 Schmp.: 66-68 °C

Beispiel 171:

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101

5-Methoxy-1-(2-phenylmethoxyethyl)-1*H*-2-indolylphenyl-1-methanon

25 Schmp.: 95-97 °C

Weitere Beispiele sind:

Beispiel 172:

30 3-Ethoxy-5-methoxy-1*H*-2-indolyl(2-nitrophenyl)-1-methanon

- 59 -

Beispiel 173:

5-methoxy-1*H*-2-indolyl(2-thienyl)-1-methanon

Beispiel 174:

5 5-methoxy-1*H*-2-indolyl(3-fluor-phenyl)-1-methanon

Beispiel 175:

5-methoxy-1*H*-2-indolyl(3-trifluormethoxy-phenyl)-1-methanon

10 Beispiel 176:

5-methoxy-1*H*-2-indolyl(3-difluormethylthio-phenyl)-1-methanon

Beispiel 177:

5-methoxy-1*H*-2-indolyl(3-hydroxy-phenyl)-1-methanon

15

Beispiel 178:

5-methoxy-1*H*-2-indolyl(3-butanoyloxyphenyl)-1-methanon

Ergebnisse der pharmakologischen Testung

Die in-vitro Testung in selektierten Tumormodellen ergab die nachfolgenden pharmakologischen Aktivitäten.

5

Beispiel 1: Antitumorwirkung

Die Substanzen D-64131 (Bsp.101), D-68143 (Bsp. 102), D-68144 (Bsp. 103), D-68150 (Bsp. 116) und D-68172 (Bsp. 105) wurden in einem Proliferationstest an etablierten Tumorzelllinien auf ihre anti-proliferative Aktivität hin untersucht. Der verwendete Test bestimmt die zelluläre Dehydrogenase-Aktivität und ermöglicht eine Bestimmung der Zellvitalität und indirekt der Zellzahl. Bei den verwendeten Zelllinien handelt es sich um die humanen Glioma Zelllinien A-172 (ATCC CRL-1620), U118 (ATCC HTB-15) und U373 (ATCC HTB-17), die Ratten Glioma Zelllinie C6 (ATCC CCL107) sowie die humane Zervixkarzinom Zelllinie KB / HeLa (ATCC CCL17). Es handelt sich hierbei um sehr gut charakterisierte, etablierte Zelllinien, die von ATCC erhalten und in Kultur genommen wurden.

Die in Tab. 1 und Abb. 1 zusammengefaßten Ergebnisse zeigen eine sehr potente antitumoraktive Wirkung der genannten Substanzen. Hervorzuheben ist eine Konzentrationsabhängige Wirkung, die zu vergleichbaren maximalen Hemmungen führt. Dabei konnten definierte Wirksamkeiten bestimmt werden: D-68144 > D-68150 \geq D-64131 + D-68143 > D-68172 (zunehmende antitumoraktive Potenz von D-68172 zu D-68144). Diese Abfolge der Wirksamkeit war bei allen untersuchten Zelllinien zu beobachten und ist als ein Hinweis auf einen definierten molekularen Wirkmechanismus zu bewerten.

Tabelle 1.

Antitumoraktive Potenz verschiedener Derivate im XTT Zytotoxizitätstest an den Glioma Zelllinien C6, A-172, U118, U373 sowie der Zervixkarzinom Zelllinie HeLa/KB. Angegeben ist die IC₅₀ aus Konzentrations-Wirkungsversuchen in nM.

- 61 -

In Klammern ist die Anzahl der unabhängigen Versuche angegeben, sofern die Versuche mehrfach durchgeführt wurden.

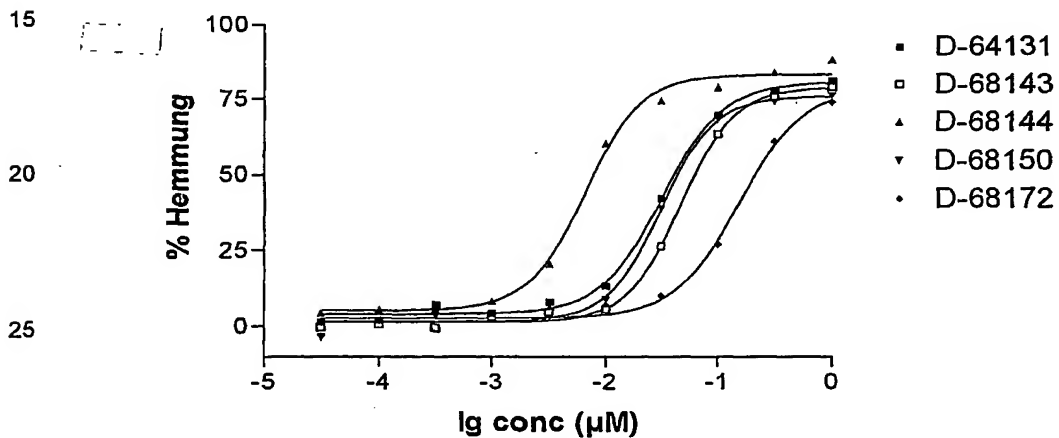
Beispiel	Code-Nr	C6	A-172	U118	U373	KB/HeLa
101	D-64131	96.5 (2)	51	24	22	24 (2)
102	D-68143	98 (2)	73	28	29	35 (2)
103	D-68144	9.6 (2)	15	8.3	5.0	6.6
116	D-68150	77	18.5 (2)	19.4	19.7	32
105	D-68172	180	330 (2)	119 (2)	75 (2)	107 (2)

5

Abb. 1

10

Graphische Darstellung der Konzentrations-abhängigen antitumoralen Aktivität verschiedener Derivate im XTT Zytotoxizitätstest an der KB / HeLa Zervixkarzinom Zelllinie.



30

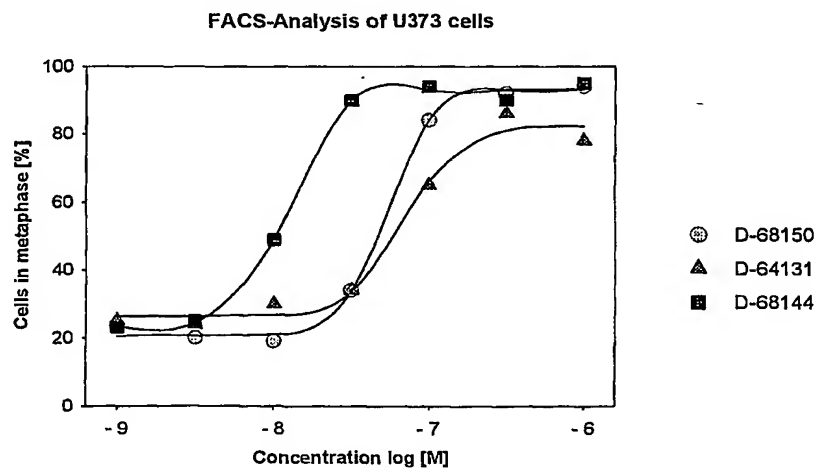
Beispiel 2: Zellzyklusanalyse mittels Fluoreszenz-aktivierter Zellsortierung

- 62 -

Die Substanzen D-64131 (Bsp. 101), D-68144 (Bsp.103) und D-68150 (Bsp. 116) wurden an der humanen Glioblastomzelllinie U373 mittels Fluoreszenz-aktivierter Zellsortierung (FACS) weiter untersucht. Die gewählte Methode ermöglicht den Nachweis einer Zellzyklus-spezifischen Substanzwirkung. Hierzu wurde über
5 Messung des DNA-Gehaltes der Anteil der Zellen in den Phasen G1, S, G2 und M des Zellzyklus bestimmt. In Abb. 2 ist das Ergebnis dieser Analyse zusammengefaßt. Dargestellt ist der Anteil an Zellen in der Metaphase der mitotischen Teilung (M Phase des Zellzyklus; 2N Chromosomen). Eindeutig nachweisbar ist für alle getesteten Substanzen eine Konzentrations-abhängige
10 Arretierung der Zellen in der Mitose, die mit der in Tabelle 1 und Abb. 1 gezeigten anti-proliferativen Wirkung korreliert. Die Substanzen führen somit über eine Hemmung der Zellteilung zu einer Wachstumsarretierung, die nachfolgend zu einem Absterben der Tumorzellen (Apoptose) führt.

15 Abb. 2

Zellzyklusanalyse von Substanz behandelten U373 Gliomazellen mittels FACS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil an Zellen mit 2N Chromosomen, d.h. Zellen in der Metaphase der mitotischen Zellteilung, als Funktion der Substanzkonzentration.



Vergleich der biologischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindung D-68144 (Beispiel 103) mit den Verbindungen 1d/4d gemäß der Publikation von Medarde et al.

In der Publikation von M. Medarde et al. 1998, Eur. J. Med. Chem. Vol.33, S.71-77 werden Combretastatin Analoge beschrieben, die in einem Proliferationsassay an den Tumorzelllinien P388 (Leukämie, murin), A549 (Lungenkarzinom, human), HT29 (Kolonkarzinom, human) und Mel28 (Melanom, human) eine anti-tumorale Wirkung aufweisen. Das verwendete Testsystem ist dem vorstehend beschriebenen Testsystem vergleichbar. Genannte Tumorzellen werden für 72h mit den Substanzen behandelt und die Zellzahl direkt (P388) bzw. indirekt über Kristallviolett-färbung (Mel28, A549, HT29) bestimmt. Die bekannte Verbindung 1-Methyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)carbonylmethyl-indol (Verbindung 4d) zeigt in diesem Test eine inhibitorische Aktivität von $IC_{50} = 0.3$ bis $0.6 \mu M$, die bekannte Verbindung 1-Methyl-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)carbonylmethyl-indol (Verbindung 1d) eine inhibitorische Aktivität von $IC_{50} = 3.6$ bis $8.9 \mu M$. Im Gegensatz hierzu zeigt die erfindungsgemäße Verbindung D-68144 eine inhibitorische Aktivität an diversen Gliomalinien von $IC_{50} = 0.005$ bis $0.015 \mu M$. Überraschenderweise ist die erfindungsgemäße Verbindung D-68144 um den Faktor 40-60 aktiver als die in der Publikation von Medarde et al. beschriebene Verbindung 4d.

Beschreibung der verwendeten Methoden.

XTT-Test auf zelluläre Dehydrogenase-Aktivität

- 64 -

Die adherent wachsenden Tumorzelllinien C6, A-172, U118, U373 und HeLa/KB wurden unter Standardbedingungen im Begasungsbrutschrank bei 37°C, 5% CO₂ und 95% Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Versuchstag 1 werden die Zellen mit Trypsin / EDTA abgelöst und durch Zentrifugation pelletiert. Nachfolgend wird das Zellpellet in dem jeweiligen Kulturmedium in der entsprechenden Zellzahl resuspendiert und in eine 96-well Mikrotiterplatte umgesetzt. Die Platten werden dann über Nacht im Begasungsbrutschrank kultiviert. Die Testsubstanzen werden als 10mM Stammlösungen in DMSO angesetzt und am Versuchstag 2 mit Kulturmedium in den entsprechenden Konzentrationen verdünnt. Die Substanzen in Kulturmedium werden dann zu den Zellen gegeben und für 45h im Begasungsbrutschrank inkubiert. Als Kontrolle dienen Zellen, die nicht mit Testsubstanz behandelt werden. Für das XTT-Assay werden 1mg/ml XTT (Natrium 3'-[1-(phenylaminocarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro)benzensulfonsäure) in RPMI-1640 Medium ohne Phenolrot gelöst. Zusätzlich wird eine 0,383 mg/ml PMS (N-Methyl Dibenzopyrazine Methylsulfat) Lösung in Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) hergestellt. Am Versuchstag 4 wird auf die Zellplatten, die inzwischen 45 h mit den Testsubstanzen inkubiert wurden, 75µl/well XTT-PMS-Mischung pipettiert. Dazu wird kurz vor Gebrauch die XTT-Lösung mit der PMS-Lösung im Verhältnis 50:1 (Vol:Vol) gemischt. Anschließend werden die Zellplatten im Begasungsbrutschrank für weitere 3h inkubiert und im Photometer die optische Dichte (OD_{490nm}) bestimmt.

Mittels der bestimmten OD_{490nm} wird die prozentuale Hemmung relativ zur Kontrolle berechnet und in Form einer Konzentrations-Wirkungskurve halblogarithmisch aufgetragen. Die IC₅₀ wird mittels einer Regressionsanalyse aus der Konzentrations-Wirkungskurve mit dem Programm Graphpad berechnet .

Zellzyklusanalyse mittels FACS

U373 Gliomazellen werden in adherenter, subkonfluenter Kultur für 24h mit Substanz behandelt, nachfolgend abgelöst und 1x mit PBS gewaschen. Insgesamt

- 65 -

5 5×10^6 Zellen / Meßpunkt werden in 1ml 80% Methanol (-20°C) fixiert, für 30min auf Eis gestellt und bei 4°C gelagert. Für die FACS Analyse werden die Zellen in PBS mit 0.1% Saponin, 20µg/ml Propidiumjodid und 1mg/ml RNase A für 30min bei 37°C inkubiert. Nach waschen in PBS/Saponin Puffer werden die Zellen auf einem Calibur Durchflußzytometer (Becton Dickinson) analysiert.

Die in-vitro Testung in selektierten Tumormodellen zeigte die nachfolgenden pharmakologischen Aktivitäten.

10 **Beispiel 3:** Tubulin-inhibitorische und zytotoxische Aktivität ausgewählter Verbindungen

Ausgewählte Verbindungen wurden in einem in-vitro Test auf Hemmung der Polymerisation von Rinderhirn getestet. In diesem Test wird durch Zyklen von
15 Polymerisation und Depolymerisation aufgereinigtes Tubulin eingesetzt, welches durch Zugabe von GTP und Erwärmung zur Polymerisation gebracht wird. In Tabelle 1 sind die IC₅₀ Werte der Polymerisationshemmung von Tubulin angegeben. Als Referenzsubstanzen sind Vincristin und Colchicin als bekannte Tubulininhibitoren mit einbezogen. Als sehr potente Inhibitoren sind beispielsweise
20 D-70316 und D-81187 mit IC₅₀ Werten von 0.81 und 0.39µM hervorzuheben.

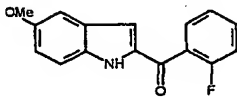
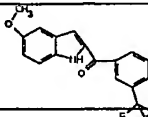
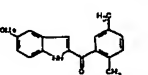
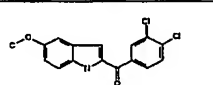
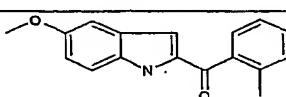
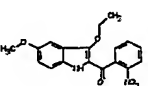

In Tabelle 1 sind außerdem die zytotoxischen bzw. wachstumshemmenden Aktivitäten der an der humanen Zervixkarzinom Zelllinie HeLa/KB getesteten Verbindungen angegeben. Hier zeigen sich einige der Verbindungen als
25 hochzytotoxische Wirkstoffe. Hervorzuheben sind beispielsweise D-64131, D-68144, D-70316 und D-81187.

Tabelle 1

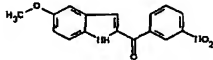
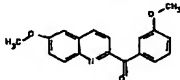
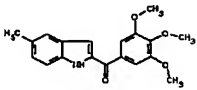
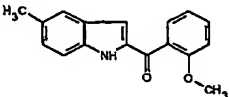
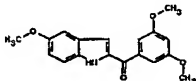
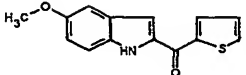
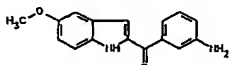
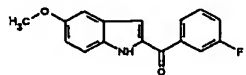
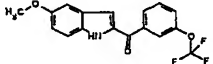
Hemmung der Tubulinpolymerisation und zytotoxische Aktivität an der HeLa/KB Zervixkarzinomzelllinie für ausgewählte Verbindungen. Die Zytotoxizität bzw. 5 Wachstumshemmung ist in IC₅₀ in der Konzentration µg/ml oder nM angegeben.

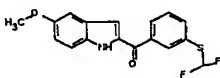
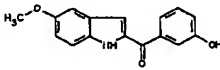
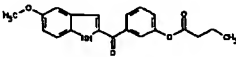
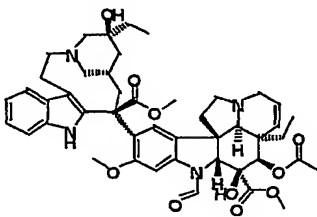
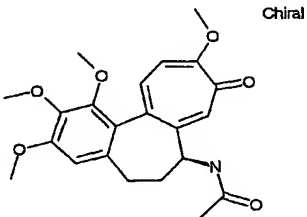
Beispiel	Struktur	Tubulin- hemmung / IC ₅₀ [µM]	Zytotoxizität KB/HeLa IC ₅₀ [µg/ml]
D-65499 (Bsp. 115)		4.3 (2)	~ 0.3
D-65500 (Bsp. 114)		4.98 (2)	~ 1.0
D-65502 (Bsp. 170)		5.58 (2)	~0.5
D-64131 (Bsp. 101)		2.2	24nM (2)
D-68143 (Bsp. 102)		2.12 (3)	35nM (2)
D-68144 (Bsp. 103)		2.42 (2)	6.6nM
D-68150 (Bsp. 116)		10 (1)	32nM
D-68172 (Bsp. 105)		<10 (1)	107nM (2)
D-68213 (Bsp. 118)		2.93(2)	~0.1
D-68887 (Bsp. 122)		1.5 (2)	~0.3

- 67 -

D-68888 (Bsp. 108)		1.03 (2)	~0.2
D-68901 (Bsp. 111)		1.46(2)	~0.01
D-68906 (Bsp. 126)		5.19 (2)	~0.2
D-70026 (Bsp. 113)		2.49 (2)	~0.1
D-70038 (Bsp. 110)		4.84 (2)	~0.5
D-70046 (Bsp. 172)		2.44 (2)	~2
D-70047 (Bsp. 128)		6.68 (2)	~2

- 68 -

D-70048 (Bsp. 129)		0.85 (2)	~0.03
D-70261 (Bsp. 103)		3.2 (2)	n.b.
D-70288 (Bsp. 100)		0.86 (2)	~0.01
D-70289 (Bsp. 97)		3.54 (2)	~0.1
D-70316 (Bsp. 99B)		0.81 (2)	18.6nM (2)
D-70438 (Bsp. 173)		2.7 (2)	n.b.
D-81167 (Bsp. 130)		0.99 (2)	0.089
D-81187 (Bsp. 174)		0.39 (2)	19.7nM (2)
D-81194 (Bsp. 175)		1.74 (2)	0.086 2

D-81196 (Bsp. 176)		2,05 (2)	0,134
D-81755 (Bsp. 177)		0.66 (2)	0.063
D-81756 (Bsp. 178)		0.85 (2)	0.093
Vincristin		0.09 (3)	1.5nM (2)
Colchicin		1.0 (2)	18.7nM (2)

- 70 -

Beispiel 4 Zellzyklus spezifische Wirkung im RKO p21 Modell

Als ein Modell zur Untersuchung der Zellzyklus-spezifischen Wirkung wurde das RKO p21 Zellsystem verwendet (M. Schmidt et al. Oncogene 19(20):2423-9, 2000).

- Bei RKO handelt es sich um eine humane Kolonkarzinomlinie, in der der Zellzyklusinhibitor p21^{waf1} mittels des Ecdyson Expressionssystems induziert zur Expression gebracht und zu einem Zellzyklusarrest spezifisch in G1 und G2 führt. Eine unspezifisch wirkende Substanz hemmt die Proliferation unabhängig davon, ob die RKO Zelle in G1 oder G2 arretiert ist oder nicht. Zellzyklus-spezifische Substanzen wie beispielsweise Tubulininhibitoren sind hingegen nur dann zytotoxisch, wenn Zellen nicht arretiert sind und der Zellzyklus durchlaufen wird. In Tabelle 2 ist die zytotoxische bzw. wachstumshemmende Aktivität ausgewählter Verbindungen mit / ohne Expression von p21^{waf1} gezeigt. Alle getesteten Verbindungen zeigten im induzierten Zustand von p21^{waf1} eine geringe oder keine zytotoxische Aktivität. Dies unterstreicht die bereits in den FACS Analysen bestimmte Arretierung im Zellzyklus in G2/M und eine Zellzyklus spezifische Wirkung der untersuchten Verbindungen.

Tabelle 2

- Zytotoxische Aktivität ausgewählter Verbindungen im RKO p21^{waf1} Zellsystem.

Substanz	RKO p21 induziert	RKO p21 Induziert IC ₅₀ [nM]
D-64131	n.b.	15 (1)
D-68143	n.b.	28 (1)
D-68144	n.b.	3.6 (1)
D-68150	n.b.	16.8 (1)
D-68172	n.b.	136 (1)
D-70316	n.b.	17.95 (2)
D-81187	n.b.	16.8 (2)
Taxol	n.b.	0.0078 µg/ml

n.b. IC₅₀ nicht berechenbar

Beispiel 5 Aktivität von D-64131 in humanen Tumorxenograft Experimenten in Nacktmäusen

- 5 Für die in-vivo Experimente an Nacktmäusen wurden subkutan transplantierte Tumorfragmente des humanen Melanoms MEXF 989 bzw. des Rhabdomyosarkoms SXF 463 verwendet. D-64131 wurde in den Dosen 100 und 200mg/kg (Vehikel 10% DMSO in PBS / Tween 80 0.05%) über 2 Wochen (5 Applikationen je Woche; Montag bis Freitag) oral appliziert. In Experimenten mit
10 beiden Tumoren zeigte sich eine sehr gute Wirksamkeit von D-64131. In dem Modell MEXF989 konnte eine Wachstumsinhibition von 81% (200mg/kg/Tag) bzw. 66% (100mg/kg/Tag) erzielt werden. In dem Modell SXF463 zeigte die höhere Dosis von 200mg/kg eine 83% Wachstumsinhibition relativ zur Kontrolle. Diese Ergebnisse zeigen neben einer oralen Bioverfügbarkeit und sehr guten
15 Verträglichkeit eine potente anti-Tumoraktivität in zwei humanen Tumorxenograftmodellen.

Beschreibung der verwendeten Methoden.

20

Rindertubulin Polymerisationsassay

- Das Assay verwendet Tubulin isoliert durch Zyklen von Polymerisation und Depolymerisation aus Rinderhirn. Zuerst werden 85µl Mix bestehend aus 80µl
25 PEM Puffer pH 6.6 (0.1M Pipes, 1mM EGTA, 1mM MgSO₄ p.H6.6) und 5µl 20mM GTP Stammlösung pro well in die Filterplatte Typ MultiScreen (0.22µm hydrophilic, low protein binding-Durapore Membrane, Fa. Millipore) vorgelegt. Dazu wird die Testsubstanz, gelöst in 100% DMSO, in der entsprechenden Menge pipettiert. Danach erfolgt die Zugabe von 10µl aufgereinigtem Rindertubulin (je well 50-60µg
30 Tubulin). Die Filterplatte wird bei Raumtemperatur 20min mit 400rpm geschüttelt und nachfolgend 50µl / well Färbelösung (45% MeOH, 10% Essigsäure, 0.1%

- 72 -

Naphthol Blue Black / Sigma) pipettiert. Nach einer Inkubationszeit von 2 Minuten wird die Färbelösung abgesaugt (Eppendorf Event 4160) und nachfolgend zweimal mit einer 90% Methanol / 2% Essigsäure Lösung gewaschen. Abschließend werden 200µl / well Entfärbelösung (25mM NaOH, 50% Ethanol, 0.05mM EDTA) pipettiert. Nach einer Inkubation von 20 Minuten bei Raumtemperatur auf einem Schüttler (400rpm), wird im Photometer bei einer Absorption von 600 nM gemessen. Berechnet wird die prozentuale Hemmung bezogen auf den 100% Wert einer Positivkontrolle (keine Testsubstanz enthalten) bzw. der IC₅₀ Wert bei Aufnahme einer Konzentrationswirkungskurve.

10

XTT-Test auf zelluläre Dehydrogenase-Aktivität

Ergänzend zu der Tumorzelllinie HeLa/KB (siehe Tabelle 1) können für die Proliferationsexperimente die Zelllinien C6, A-172, U118, U373, SKOV3 (ATCC HTB 77, humanes Ovarialadenokarzinom), SF268 (NCI 503138, humanes Gliom), NCI460 (NCI 503473; humanes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), MCF-7 (ATCC HTB22; humanes Mamma-adenokarzinom) und RKO (humanes Kolonadenokarzinom) verwendet werden.

Zellzyklusanalyse mittels des RKOp21 Modelles

Das Assay wird in 96-Well Platten durchgeführt. Durch induzierbare Expression von p21^{waf1} werden die Zellen vollständig wachstumsarretiert, sterben aber nicht ab. Durch Vergleich der Wirksamkeit auf induzierte und nicht induzierte Zellen lassen sich Rückschlüsse auf den Wirkmechanismus (Zellzyklus-Spezifität) der Therapeutika ziehen. Nicht induzierte Zellen werden in etwa vierfach höherer Zellzahl ausgesät, da keine Teilung mehr während des Assays im Vergleich zu uninduzierten Zellen erfolgt (2x10⁴ Zellen/ Well induziert, ca. 0.6x10⁴ Zellen / Well nicht induziert). Die Kontrollen sind unbehandelte Zellen (+/- Induktion). Die Induktion erfolgt mit 3µM Muristeron A. Am 1. Tag werden die Zellen ausgesetzt (+/- Muristeron A) und für 24h bei 37°C inkubiert. Am Tag 2 wird die Testsubstanz

30

- 73 -

zugegeben (Kontrolle DMSO) und für weitere 48h bei 37°C inkubiert, bevor ein Standard XTT Assay durchgeführt wird.

Orale Bioverfügbarkeit von D-64131:

5 D-64131 wurde zunächst in vitro an 12 permanenten humanen Tumorzelllinien auf seine Antitumoraktivität untersucht. Die Zelllinien umfaßten Darm- (2), Magen- (1), Lunge- (3), Brust- (2), Melanom- (2), Ovarien- (1), Nieren (1) und Uterus- (1) Tumorzelllinien. Der mittlere IC₅₀ von D-64131 über alle untersuchten Zelllinien unter Verwendung eines auf Propidiumiodid basierenden Zytotoxizitätsassays betrug 0,34 µM. Melanom-, Darm- und Nieren-Tumorzellen waren dabei am empfindlichsten (IC₅₀ = 4 nM). Für die untersuchten Lungen- und Magentumorzelllinien war der IC₅₀ etwa 4 µM. D-64131 wirkte dabei als zellzyklus-spezifischer Wirkstoff durch Wechselwirkung mit Tubulin. D-64131
10 inhibierte die Polymerisation von Kälberhirntubulin mit einem IC₅₀ von 2,2 µM. Die maximale tolerierte Dosis bei intraperitonealer (i.p.) Injektion bei Nacktmäusen war 400 mg/kg bei wöchentlicher Verabreichung. Zur peroralen (p.o.) Verabreichung wurden 100 und 200 mg/kg D-64131 mit der Dosierung „Qdx5“ (1x täglich für 5 aufeinanderfolgende Tage) über 2 Wochen verabreicht. Beide p. o. Dosierungen
15 wurden sehr gut vertragen und zeigten keine Anzeichen von Toxizität oder Körpergewichtsverlust. Das letztere Dosierungsschema wurde zur Testung der Wirksamkeit von D-64131 im humanen Melanom-Xenograftmodel MEXF 989 verwendet. Die orale Behandlung mit D-64131 führte zu einer 81%igen Wachstumsinhibierung gegenüber Kontrolle bei 200 mg/kg/d und 66 %
20 Wachstumsinhibierung bei 100 mg/kg/d. Im Rhabdomyosarcoma-Xenograftmodel SXF 463 wurde eine 83 %ige Wachstumsinhibierung bei 200 mg/kg/d gefunden. Die gefundenen Daten belegen, daß die erfindungsgemäßen Indol-Verbindungen potente cytotoxische Wirkstoffe darstellen, die in Zellzyklusspezifischer Weise durch Interferenz mit dem mitotischen Spindelapparat wirken. Hervorzuheben ist
30 weiterhin die orale Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Indolverbindungen.

- 74 -

Basierend auf der gefundenen Wirksamkeit und Verträglichkeit des oral bioverfügbaren niedermolekularen Tubulininhibitors D-64131 ist dieser ein Kandidat für weitergehende klinische Prüfungen in den Phasen I und II.

Nachstehend sind Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen der erfindungsgemäßen
5 Indolverbindungen und deren Herstellung aufgeführt.

Beispiel I

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

10	(1) Wirkstoff	50,0 mg
	(2) Milchzucker	98,0 mg
	(3) Maisstärke	50,0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
	(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
15	Summe:	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert.
Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden
20 Tabletten gepreßt.

Beispiel II

Kapsel mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

25	(1) Wirkstoff	50,0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
	(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
	Summe:	160,0 mg

30

Herstellung:

- 75 -

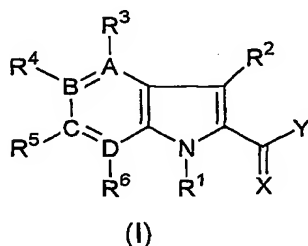
(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

- 76 -

Patentansprüche:

1. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I

5



worin

- 10 R1 Wasserstoff, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, (C1-C6)-Alkyl, Mono-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C4)-alkyl, Di-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C4)-alkyl, wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegenbenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S-Glieder aufweist, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl oder (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl bedeutet;
- 15
- R2 ein Wasserstoffatom, Halogen, Cyano, Nitro, (C1-C6)-Alkyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkinyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C1-C6)-Alkoxy, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C4)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, Di-N,N-(C1-C6)-alkyl-amino, wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegenbenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-
- 20
- 25

- 77 -

alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxy carbonyl, oder Hydroxyl bedeutet;

5 A, B, C, D unabhängig voneinander für ein Stickstoffatom (wobei R3, R4, R5 und R6 dann für das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom stehen) oder ein ... mit einem der Reste R3-R6 substituiertes Kohlenstoffatom stehen;

10 R3, R4, R5 und R6 unabhängig voneinander, wenn an Stickstoff gebunden, ein freies Elektronenpaar, oder, wenn an Kohlenstoff gebunden, Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, (C1-C6)-Alkoxy carbonyloxy, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C4)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid, N-(C1-C4)-Alkyl-carboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, N,N-di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden C1-C6-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C6)-Alkoxy carbonyl, Hydroxyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeuten;

30 Y unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C6-C14)-Aryl, vorzugsweise Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl, oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden

- 78 -

mindestens ein bis vier N, NH, N-(C1-C6)-alkyl, O und/oder S als Ringglieder aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C3-C8)-Cycloalkyl, wobei die gleichen oder verschiedenen Substituenten
5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Jod; Cyano; geradkettig oder verzweigtes Cyano-(C1-C6)-alkyl; Hydroxy; mit ein oder mehreren Hydroxy substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl; Carboxy; Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid; N-(C1-C6)-Alkyl-
10 carboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise
15 Trifluormethoxy, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkinyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Thio (-SH), geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylthio, (C1-C6)-Alkylsulfinyl,
20 (C1-C6)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-(C1-C6)-Alkylamino, geradkettig oder verzweigtes N,N-di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O und/oder S aufweisen kann, (C6-C14)-
25 Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C6)-Alkoxycarbonyl, (C1-C6)-Alkoxycarbonyloxy, geradkettig oder verzweigtes Mono- und N,N-di-(C1-C6)-Alkylcarbonyl-amino, geradkettig oder verzweigtes Mono- und N,N-di-(C1-C6)-Alkoxycarbonylamino,
30 geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkylcarbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkoxycarbonyl-N-(C1-C6)-

- 79 -

alkyl-amino, Formylamino, Formyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeutet;

5 X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, für NH, oder für eine geminal (am gleichen C-Atom) substituiertes Hydroxy und Wasserstoff (-CH(OH)-)steht;

deren Stereoisomere, deren Tautomere, deren Gemische sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen in Säugetieren.

10

2. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D, X und Y die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R3-R6 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, 15 vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen 20 substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; steht.

3. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R1, R2, R3, R5, R6, A, 25 B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest R4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy (wobei das zweite Sauerstoffatom wahlweise der Rest R4 oder R6 sein kann), vorzugsweise Methylendioxy, 30 Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem

- 80 -

oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; steht.

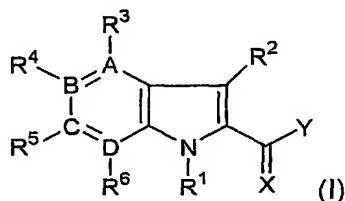
4. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach
5 einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest R4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, steht.
- 10 5. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest R4 für Methoxy steht.
- 15 6. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest Y für substituiertes oder unsubstituiertes (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein bis vier N, NH, O und/oder S als Ringglied aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl steht.
- 20 7. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest Y für (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein N, NH, O und/oder S als Ringglied
25 aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl, welches unsubstituiert oder mit mindestens einem Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Amino, Halogen, Nitro, Cyano, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; Hydroxy; (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C6)-
30 Alkoxy carbonyloxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy;

- 81 -

mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, substituiert ist, steht.

8. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest Y für einen 1-Phenyl-Rest, welcher unsubstituiert oder mit Wasserstoff, 3,4-Dichlor, 2- oder 3-Methoxy, 2,4-Dimethoxy, 3-Nitro 3-Trifluormethyl, 2,3,4-Trimethoxy, 3,4,5-Trimethoxy substituiert ist, steht.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

R1 Wasserstoff, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, (C1-C6)-Alkyl, Mono-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C4)-alkyl, Di(C1-C6)-amino-(C1-C4)-alkyl, wobei die beiden (C1-C4)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C)-Alkyl, O oder S-Glieder aufweist, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl bedeutet;

R2 ein Wasserstoffatom, Halogen, Cyano, Nitro, (C1-C6)-Alkyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-

- 82 -

Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C1-C)-Alkoxy, (C1-C)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C)-Alkyl-carbonyloxy, (C1-C)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, (C1-C4)-Alkoxy-(C1-C4)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C)-Alkylamino, Di-(C1-C)-alkyl)-amino wobei die beiden C1-C4-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C4)-Alkyl, O oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-alkyl-carbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, oder Hydroxy bedeutet;

10

A, B, C, D unabhängig voneinander für ein Stickstoffatom (wobei R3, R4, R5 und R6 dann für das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom stehen) oder ein mit einem der Reste R3-R6 substituiertes Kohlenstoffatom stehen;

15 R3, R4, R5 und R6 unabhängig voneinander, wenn an Stickstoff gebunden, ein freies Elektronenpaar, oder, wenn an Kohlenstoff gebunden, Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren
 20 Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C6)-Alkyl-carbonyloxy, (C1-C)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl,
 25 Carboxy, Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid, N-(C1-C4)-Alkyl-carboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, Di-(C1-C6)-alkyl)-amino wobei die beiden C1-C4-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher
 30 gegenbenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C4)-Alkyl, O oder S aufweist, Aryl, Aryloxy, Aryl-(C1-C4)-alkyl, Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-

- 83 -

Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxycarbonyl, Hydroxy, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeuten;

Y unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes
5 (C10-C14)-Aryl, vorzugsweise 1- oder 2-Naphthyl, oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden mindestens ein bis vier N, NH, N-(C1-C6)-alkyl, O und/oder S als Ringglieder aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C3-C8)-Cycloalkyl, wobei die gleichen oder verschiedenen
10 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Jod; Cyano; geradkettig oder verzweigtes Cyano-(C1-C6)-alkyl; Hydroxyl; mit ein oder mehreren Hydroxy substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl; Carboxyl; Carboxy-(C1-C6)-alkylester; Carboxamid; N-(C1-C6)-Alkyl-carboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, Nitro, geradkettig oder
15 verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigtes
20 (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Thio (-SH), geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylthio, (C1-C6)-Alkylsulfinyl, (C1-C6)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-(C1-C6)-Alkylamino, geradkettig oder verzweigtes N,N-di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O und/oder S aufweisen kann, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C6)-Alkoxycarbonyl, (C1-C6)-Alkoxycarbonyloxy,

- 84 -

geradkettig oder verzweigtes Mono- und N,N-di-(C1-C6)-Alkylcarbonyl-amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-N- und N,N-di-(C1-C6)-Alkoxy-carbonylamino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkylcarbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkoxy-carbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, Formylamino, Formyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeutet;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, für NH, oder für eine geminal (am gleichen C-Atom) substituiertes Hydroxy und Wasserstoff (-CH(OH)-)steht;

deren Stereoisomere, deren Tautomere, sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze davon, ausgenommen die racemischen Verbindungen gemäß Formel I mit $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = \text{Wasserstoff}$, $X = \text{Sauerstoff}$ oder, wenn $R_4 = \text{H}$, geminal substituiertes Hydroxyl und Wasserstoff, $Y = 3\text{-Carboxy-pyridin-4-yl}$ und $R_4 = \text{Wasserstoff oder Methoxy}$ sowie die Verbindungen 2-Cyclopropylcarbonylindol und 2-Cyclohexylcarbonylindol.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 - R_6 , A, B, C, D, X und Y die in Anspruch 9 genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R_3 - R_6 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; steht.

11. Verbindungen nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest R_4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy,

- 85 -

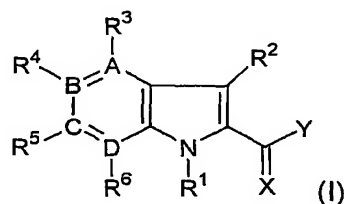
- vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl,
vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy
(wobei das zweite Sauerstoffatom wahlweise der Rest R4 oder R6 sein kann),
vorzugsweise Methylendioxy, Hydroxyl; mit einem oder mehreren
- 5 Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy,
vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen
substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise
Trifluormethyl; steht.
- 10 12. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet,
daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte
Bedeutung haben und der Rest R4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-
Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, steht.
- 15 13. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet,
daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte
Bedeutung haben und der Rest R4 für Methoxy steht.
- 20 14. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet,
daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und
der Rest Y für substituiertes oder unsubstituiertes (C6-C14)-Aryl oder
mindestens ein bis vier N, NH, O und/oder S als Ringglied aufweisendes (C1-
C13)-Heteroaryl steht.
- 25 15. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet,
daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und
der Rest Y für (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein N, NH, O und/oder S als
Ringglied aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl, welches unsubstituiert oder mit
mindestens einem Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 30 Wasserstoff, Amino, Halogen, Nitro, Cyano, geradkettig oder verzweigtes (C1-
C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-

- 86 -

Alkyl, vorzugsweise Methyl; Hydroxy; (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C6)-Alkoxy-
 Alkylcarbonyloxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes
 geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy;
 mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder
 5 verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, substituiert ist, steht.

16. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet,
 daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und
 der Rest Y für einen 1-Phenyl-Rest, welcher unsubstituiert oder mit
 10 Wasserstoff, 3,4-Dichlor, 2- oder 3-Methoxy, 2,4-Dimethoxy, 3-Nitro 3-
 Trifluormethyl, 2,3,4-Trimethoxy, 3,4,5-Trimethoxy substituiert ist, steht.

17. Verbindungen der allgemeinen Formel I



15

worin A, B, C, D, X, Y, und R1 bis R6 die Bedeutung gemäß Anspruch 9
 haben, einschließlich der Verbindungen gemäß Formel I mit R1 = R2 = R3 =
 R5 = R6 = Wasserstoff, X = Sauerstoff oder, wenn R4 = H, geminal
 20 substituiertes Hydroxyl und Wasserstoff, Y = 3-Carboxy-pyridin-4-yl und R4 =
 Wasserstoff oder Methoxy, sowie der Verbindungen 2-
 Cyclopropylcarbonylindol und 2-Cyclohexylcarbonylindol, zur Verwendung als
 Arzneimittel, insbesondere als Antitumormittel.

25 18. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16 zur Verwendung als
 Arzneimittel, insbesondere als Antitumormittel.

- 87 -

19. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 9 bis 16 zur Herstellung eines Medikaments mit antimitotischer Wirkung in Säugetieren.
- 5 20. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 9 bis 16 zur Herstellung eines Medikaments zur direkten und/oder indirekten Inhibierung der Tubulinpolymerisation in Säugetierzellen.
- 10 21. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 9 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen, parenteralen oder topischen Behandlung von Tumorerkrankungen bei Säugetieren, vorzugsweise beim Menschen.
- 15 22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 9 bis 16, gekennzeichnet durch die Schritte
- d) Lithiierung des entsprechenden 1-N-geschützten Indol- oder Heteroindolderivats und Umsetzung mit Z-CO-Y, wobei Z für eine geeignete Abgangsgruppe wie Halogen steht, oder H-CO-Y unter Erhalt des entsprechenden Methanonderivats bzw. des entsprechend tertiären
- 20 Alkohols, welcher gegebenenfalls zum Methanonderivat oxidiert werden kann,
- e) gegebenenfalls Abspaltung der Schutzgruppe und
- f) gegebenenfalls weitere Umsetzung der reaktiven Reste nach an sich bekannten Verfahrensweisen.
- 25 23. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 16, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

- 88 -

24. Antitumormittel, enthaltend eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 16, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 5 25. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 16, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen, in eine übliche pharmazeutische Darreichungsform überführt wird.
- 10 26. Verfahren zur Herstellung von Antitumormitteln gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 16, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen, in eine übliche
- 15 pharmazeutische Darreichungsform überführt wird.
27. Arzneimittel gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß es oral, peroral oder topisch einem Säugetier verabreicht werden kann.
- 20 28. Antitumormittel gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß es oral, parenteral oder topisch einem Säugetier verabreicht werden kann.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/82909 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 209/12,
403/06, 209/14, 487/04, 403/04, A61K 31/40, 31/44,
31/47, 31/435, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04783

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. April 2001 (27.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 20 852.5 28. April 2000 (28.04.2000) DE
101 02 629.3 20. Januar 2001 (20.01.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **ASTA MEDICA AG** [DE/DE]; An der Pikardie 10,
01277 Dresden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BECKERS, Thomas**
[DE/DE]; Passavantstrasse 26, 60596 Frankfurt am
Main (DE). **BAASNER, Silke** [DE/DE]; Dittersdor-
fer Strasse 42, 61137 Schöneck (DE). **KLENNER,**
Thomas [DE/DE]; Im Kannengiesser 4, 55218 Ingelheim
(DE). **MAHBOOBI, Siavosh** [DE/DE]; Klenzestrasse
18, 93051 Regensburg (DE). **PONGRATZ, Herwig**
[DE/DE]; Weingartenstrasse 30, 93053 Regensburg (DE).
FRIESER, Markus [DE/DE]; Teublitzstrasse 17,
93142 Maxhütte-Rappenbühl (DE). **HUFISKY, Harald**

[DE/DE]; Robert-Koch-Strasse 39, 85080 Gaimersheim
(DE). **HOCKEMEYER, Jörg** [DE/DE]; Wedekindweg 7,
28279 Bremen (DE). **FIEBIG, Heinz-Herbert** [DE/DE];
Jos-Fritz-Strasse 20, 79110 Freiburg (DE). **BURGER,**
Angelika [DE/DE]; Stadtstrasse 16, 79104 Freiburg (DE).
BÖHMER, Frank-D. [DE/DE]; Erlenweg 4, 07778
Dorndorf (DE).

(74) Anwalt: **HOCK, Joachim**; Müller-Boré & Partner,
Grafinger Strasse 2, 81671 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AT, AU, BG, BR, BY,
CA, CH, CN, CO, CZ, DE, DK, DZ, EE, ES, FI, GB, GE,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LU, LV, MK,
MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TR, UA,
US, UZ, YU, ZA.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:

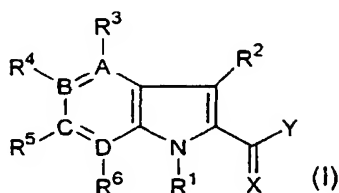
-- mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 14. März 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-ACYL INDOL DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANTI-TUMOUR AGENTS

(54) Bezeichnung: 2-ACYL-INDOLDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS ANTITUMORMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to novel indol and heteroindol derivatives of the general formula (I), to their tautomers, stereo isomers, their mixtures and their salts, to the production thereof and to the use of indol derivatives of the general formula (I) as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Indol- und Heteroindolderivate der allgemeinen Formel (I) deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, deren Herstellung und die Verwendung von Indolderivaten der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel.

WO 01/82909 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/04783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/12 C07D403/06 C07D209/14 C07D487/04 C07D403/04
A61K31/40 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/435 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. ST. BLACK ET. AL. : "A Simple Synthesis of 2-acyl Indoles from Isatins" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, vol. 1980, 1980, page 200 XP001028985 compounds 5c, 5e, 5g, 5h ---	9-16
X	R. S. MALI ET. AL.: "Synthesis of 2-Acyl and 2-Benzoyl Indoles" JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSIS, vol. 2000, 2000, pages 8-9, XP001029293 compounds 6e and 6f --- -/--	9-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2001

Date of mailing of the international search report

12/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/04783

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. ST. BLACK ET. AL.: "Synthesis of a New Class of Indole-Containing Macrocycles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, vol. 1989, 1989, pages 425-6, XP001029425 page 425, compounds 6 and 8 ---	9,10, 14-16
X	T. KAMETANI ET. AL.: "Nitrene. IX. The Reaction of beta-(2-Nitrobenzoyl)-2-nitrostyrene Derivatives with Triethyl Phosphite (Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds). " YAKAGUKU ZASSHI, vol. 91, no. 9, September 1971 (1971-09), pages 1033-6, XP001021190 page 1034, compound XVIII ---	9-11,15, 16
X	S. KAR ET. AL.: "Photochemical Intramolecular Cyclisation Routes to Heterocycles." JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 76, no. 11, November 1999 (1999-11), pages 607-10, XP001028947 page 608, Scheme 1 compound 1f ---	9-16
X	R. AUMANN ET. AL.: "3-Amino-2-arylindole, 2-Alkylideneindolenine, Pyrazino-diindole und Azetidine aus Arylisocyaniden und Carbenkomplexen" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 119, 1986, pages 2289-307, XP001029207 page 2293, compounds 10a-10e ---	9-16
X	G. W. GRIBBLE ET. AL.: "A Versatile and Efficient Construction of the 6H-Pyrido[4,3-b]carbazole Ring System. " JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 57, no. 22, 23 October 1992 (1992-10-23), pages 5891-9, XP001028945 page 5892, Scheme 1, compound nos. 15 and 18 ---	9,15
X	D. ST. BLACK ET. AL.: "Acid Catalysed Reaction of Activated Indoles with Methyl Ketones." TETRAHEDRON LETTERS, vol. 32, no. 12, 1991, pages 1587-90, XP001021193 page 1588, compound no. 4 ---	9,10,15, 16

	---/---	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/04783

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	C. D. JONES ET. AL.: "A Direct Synthesis of 2-Acylindoles." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 37, no. 23, 1972, pages 3622-3, XP002087982 table I	9-16
X	J. F. P. ANDREWS ET. AL.: "Pyrrole-2,3-quinodimethane Analogues in the Synthesis of Indoles. Part 2. Synthesis and Diels-Alder Reactions of 1,6-Dihydropyrano[4,3-b]pyrrol-6(IH)ones" TETRAHEDRON, vol. 49, no. 33, 1993, pages 7353-72, XP001019138 tables 1-3	9,15,16
X	WO 99 05104 A (PFIZER PHARMACEUTICALS) 4 February 1999 (1999-02-04) table 1	9,15,16
X	US 3 660 430 A (FREED ET. AL.) 2 May 1972 (1972-05-02) examples VA1-VA20	9,15,16
X	US 3 838 167 A (JONES) 24 September 1974 (1974-09-24) claims; examples 5-8	9,15,16
X	GB 1 472 342 A (CIBA-GEIGY) 4 May 1977 (1977-05-04) claims; examples	9,15,16
A	WO 98 11101 A (AUCKLAND DIVISION CANCER SOCIETY OF NEW ZEALAND) 19 March 1998 (1998-03-19) claims; examples	1-28
A	GB 2 283 745 A (MERCK FROSST CANADA) 17 May 1995 (1995-05-17) claims; examples	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04783

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9905104	A	04-02-1999	AU 8030598 A BR 9811533 A BR 9812095 A EP 1001934 A1 HR 980411 A1 WO 9905104 A1 JP 2000513386 T US 6300363 B1	16-02-1999 29-08-2000 18-07-2000 24-05-2000 30-04-1999 04-02-1999 10-10-2000 09-10-2001
US 3660430	A	02-05-1972	NONE	
US 3838167	A	24-09-1974	NONE	
GB 1472342	A	04-05-1977	AT 53175 A AU 7756375 A BE 824742 A1 DE 2501468 A1 DK 3375 A ES 434079 A1 FR 2258853 A1 IE 40368 B1 JP 50106969 A NL 7500535 A SE 7500262 A ZA 7500522 A	15-08-1977 29-07-1976 24-07-1975 31-07-1975 15-09-1975 01-03-1977 22-08-1975 09-05-1979 22-08-1975 29-07-1975 28-07-1975 28-01-1976
WO 9811101	A	19-03-1998	AU 721037 B2 AU 4403997 A EP 0938474 A2 JP 2000517292 T WO 9811101 A2 US 6130237 A	22-06-2000 02-04-1998 01-09-1999 26-12-2000 19-03-1998 10-10-2000
GB 2283745	A	17-05-1995	US 5436265 A US 5840746 A	25-07-1995 24-11-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04783

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D209/12 C07D403/06 C07D209/14 C07D487/04 C07D403/04 A61K31/40 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/435 A61P35/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	D. ST. BLACK ET. AL.: "A Simple Synthesis of 2-acyl Indoles from Isatins" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, Bd. 1980, 1980, Seite 200 XP001028985 compounds 5c, 5e, 5g, 5h ---	9-16
X	R. S. MALI ET. AL.: "Synthesis of 2-Acyl and 2-Benzoyl Indoles" JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSIS, Bd. 2000, 2000, Seiten 8-9, XP001029293 compounds 6e and 6f --- -/--	9-16
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
5. November 2001		12/11/2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Helps, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04783

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	D. ST. BLACK ET. AL.: "Synthesis of a New Class of Indole-Containing Macrocycles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, Bd. 1989, 1989, Seiten 425-6, XP001029425 page 425, compounds 6 and 8	9,10, 14-16
X	T. KAMETANI ET. AL.: "Nitrene. IX. The Reaction of beta-(2-Nitrobenzoyl)-2-nitrostyrene Derivatives with Triethyl Phosphite (Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds)." YAKAGUKU ZASSHI, Bd. 91, Nr. 9, September 1971 (1971-09), Seiten 1033-6, XP001021190 page 1034, compound XVIII	9-11,15, 16
X	S. KAR ET. AL.: "Photochemical Intramolecular Cyclisation Routes to Heterocycles." JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 76, Nr. 11, November 1999 (1999-11), Seiten 607-10, XP001028947 page 608, Scheme 1 compound 1f	9-16
X	R. AUMANN ET. AL.: "3-Amino-2-arylindole, 2-Alkylideneindolenine, Pyrazino-diindole und Azetidine aus Arylisocyaniden und Carbenkomplexen" CHEMISCHE BERICHTE, Bd. 119, 1986, Seiten 2289-307, XP001029207 page 2293, compounds 10a-10e	9-16
X	G. W. GRIBBLE ET. AL.: "A Versatile and Efficient Construction of the 6H-Pyrido[4,3-b]carbazole Ring System." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 57, Nr. 22, 23. Oktober 1992 (1992-10-23), Seiten 5891-9, XP001028945 page 5892, Scheme 1, compound nos. 15 and 18	9,15
X	D. ST. BLACK ET. AL.: "Acid Catalysed Reaction of Activated Indoles with Methyl Ketones." TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 32, Nr. 12, 1991, Seiten 1587-90, XP001021193 page 1588, compound no. 4	9,10,15, 16

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/04783

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	C. D. JONES ET. AL.: "A Direct Synthesis of 2-Acylindoles." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 23, 1972, Seiten 3622-3, XP002087982 Tabelle I	9-16
X	J. F. P. ANDREWS ET. AL.: "Pyrrole-2,3-quinodimethane Analogues in the Synthesis of Indoles. Part 2. Synthesis and Diels-Alder Reactions of 1,6-Dihydropyrano[4,3-b]pyrrol-6(IH)ones" TETRAHEDRON, Bd. 49, Nr. 33, 1993, Seiten 7353-72, XP001019138 Tabellen 1-3	9,15,16
X	WO 99 05104 A (PFIZER PHARMACEUTICALS) 4. Februar 1999 (1999-02-04) Tabelle 1	9,15,16
X	US 3 660 430 A (FREED ET. AL.) 2. Mai 1972 (1972-05-02) Beispiele VA1-VA20	9,15,16
X	US 3 838 167 A (JONES) 24. September 1974 (1974-09-24) Ansprüche; Beispiele 5-8	9,15,16
X	GB 1 472 342 A (CIBA-GEIGY) 4. Mai 1977 (1977-05-04) Ansprüche; Beispiele	9,15,16
A	WO 98 11101 A (AUCKLAND DIVISION CANCER SOCIETY OF NEW ZEALAND) 19. März 1998 (1998-03-19) Ansprüche; Beispiele	1-28
A	GB 2 283 745 A (MERCK FROSST CANADA) 17. Mai 1995 (1995-05-17) Ansprüche; Beispiele	1-28

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04783

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9905104 A	04-02-1999	AU 8030598 A	16-02-1999
		BR 9811533 A	29-08-2000
		BR 9812095 A	18-07-2000
		EP 1001934 A1	24-05-2000
		HR 980411 A1	30-04-1999
		WO 9905104 A1	04-02-1999
		JP 2000513386 T	10-10-2000
		US 6300363 B1	09-10-2001
US 3660430 A	02-05-1972	KEINE	
US 3838167 A	24-09-1974	KEINE	
GB 1472342 A	04-05-1977	AT 53175 A	15-08-1977
		AU 7756375 A	29-07-1976
		BE 824742 A1	24-07-1975
		DE 2501468 A1	31-07-1975
		DK 3375 A	15-09-1975
		ES 434079 A1	01-03-1977
		FR 2258853 A1	22-08-1975
		IE 40368 B1	09-05-1979
		JP 50106969 A	22-08-1975
		NL 7500535 A	29-07-1975
		SE 7500262 A	28-07-1975
		ZA 7500522 A	28-01-1976
WO 9811101 A	19-03-1998	AU 721037 B2	22-06-2000
		AU 4403997 A	02-04-1998
		EP 0938474 A2	01-09-1999
		JP 2000517292 T	26-12-2000
		WO 9811101 A2	19-03-1998
		US 6130237 A	10-10-2000
GB 2283745 A	17-05-1995	US 5436265 A	25-07-1995
		US 5840746 A	24-11-1998